

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține stiripentol 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Sodiu 0,16 mg pentru o capsulă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule roz, mărimea 2

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diacomit este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă a convulsiilor tonico-clonice generalizate refractare la pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

4.2 Doze și mod de administrare

Diacomit trebuie administrat numai sub supravegherea unui pediatru / neurolog pediatru cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii.

Doze

copii și adolescenți

Doza de stiripentol este calculată în mg/kg.

Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.

Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol trebuie să fie efectuată în mod progresiv, crescându-se treptat doza, până când se ajunge la doza recomandată de 50 mg/kg/zi administrată în asociere cu clobazam și valproat.

Creșterea dozei de stiripentol trebuie să se realizeze în mod progresiv, începându-se cu doze de 20 mg/kg/zi timp de 1 săptămână, apoi continuând cu 30 mg/kg/zi timp de 1 săptămână. Creșterea dozelor următoare depinde de vârsta pacientului:

- copiilor sub 6 ani trebuie să li se administreze 20 mg/kg/zi în plus în săptămână a treia, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în trei săptămâni;
- copiilor și adolescenților între 6 și 12 ani trebuie să li se administreze 10 mg/kg/zi în plus în fiecare săptămână, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în patru săptămâni;
- copiilor și adolescenților cu vârsta de minim 12 ani trebuie să li se administreze 5 mg/kg/zi în plus în fiecare săptămână, până când se ajunge la doza optimă potrivit deciziei medicale.

Doza recomandată de 50 mg/kg/zi se bazează pe descoperirile studiilor clinice disponibile și a fost singura doză de Diacomit evaluată în timpul studiilor pivotale (vezi secțiunea 5.1).

Stiripentolul va fi administrat întotdeauna cu alimente, deoarece se degradează rapid într-un mediu acid (de exemplu, la expunerea la acidul gastric din stomacul gol).

Stiripentolul nu va fi administrat în combinație cu lapte sau alte produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), cu băuturi carbogazoase, sucuri de fructe proaspete sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

Copii mai mici de 3 ani

Evaluarea clinică pivot a stiripentol s-a făcut la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS. Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic (vezi pct. 5.1). Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.

Pacienți cu vârsta ≥ 18 ani

Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potențialele interacțiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor și schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienței clinice.

- Clobazam

În studiile pivot, când s-a inițiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg și zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. În eventualitatea apariției semnelor clinice de reacții adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolență, hipotonie și iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol.

- Valproat

Posibilitatea interacțiunii metabolice dintre stiripentol și valproat este considerată modestă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.4).

Efectul formei farmaceutice

Formula plicului are o concentrație C_{max} ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Nu se recomandă utilizarea Diacomit la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală

Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă.

Capsulele nu vor fi mestecate.

Pentru interacțiunea stiripentolului cu alimentele, vă rugăm să consultați pct. 4.5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate față de substanța activă sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Carbamazepina, fenitoina și fenobarbitalul

Aceste substanțe nu trebuie administrate în asociere cu stiripentol pentru controlul terapeutic al sindromului Dravet. În timpul tratamentului concomitent cu stiripentol, doza zilnică de clobazam și/sau valproat trebuie redusă corespunzător, în funcție de apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2).

Rata de creștere a copiilor

Având în vedere frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale în timpul tratamentului cu stiripentol și valproat (anorexie, scădere a apetitului alimentar, greață, vărsături), rata de creștere a copiilor aflați sub tratament cu această asociere terapeutică trebuie atent monitorizată.

Hemograma

Neutropenia poate fi asociată cu administrarea de stiripentol, clobazam și valproat. Trebuie efectuat un control al hemogramei înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, hemograma trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

Funcția hepatică

Trebuie efectuat un control al acesteia înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, funcția hepatică trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

Insuficiența hepatică sau renală

În lipsa datelor clinice specifice la pacienții cu insuficiență a funcției hepatice sau renale, administrarea de stiripentol nu este indicată la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală (vezi pct. 4.2).

Substanțe care interferă cu enzimele CYP

Stiripentol este un inhibitor al enzimelor CYP2C19, CYP3A4 și CYP2D6, și poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de aceste enzime, mărind riscul de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5). Studiile *in vitro* au arătat că în 1-a fază de tratament cu stiripentol metabolismul este catalizat de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și posibil de către alte enzime. Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Copii și adolescenți

Studiile clinice pivot nu au inclus copii cu vârsta sub 3 ani. În consecință, se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Posibile interacțiuni medicamentoase care influențează stiripentolul

Influența altor medicamente antiepileptice asupra proprietăților farmacocinetice ale stiripentolului nu este bine stabilită.

Nu se cunoaște impactul macrolidelor și medicamentelor azolice antifungice asupra metabolismului stiripentolului, aceștia fiind cunoscuți ca inhibitori ai CYP 3A4 și substraturi pentru aceleași enzime. De asemenea, nu se cunoaște efectul stiripentolului asupra metabolismului acestora.

Studiile *in vitro* au arătat că în 1-a fază de tratament cu stiripentol metabolismul este catalizat de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și posibil de către alte enzime. Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Efectul stiripentol asupra enzimelor citocromului P450

Multe din aceste interacțiuni au fost confirmate parțial de studiile *in vitro* și în studiile clinice. Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru când stiripentol, valproat, și clobazam se administrează în asociere este similară la adulți și la copii, deși există o variabilitate semnificativă de la individ la individ.

La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450: de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. În consecință, se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente. Aceste interacțiuni pot determina concentrații sistemice ridicate ale acestor substanțe active, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea stiripentol cu substanțe metabolizate de CYP2C19 (de exemplu citalopram, omeprazol) sau CYP3A4 (de exemplu inhibitori ai proteazei HIV, antihistaminice ca: astemizol, clorfeniramin, blocați ai canalelor de calciu, statine, contraceptive orale, codeină), datorită riscului crescut de apariție al reacțiilor adverse (a se vedea mai departe la acest punct, pentru medicamentele antiepileptice). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.

Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2 sunt limitate, și de aceea nu pot fi excluse interacțiuni cu teofilina și cafeina, din cauza concentrațiilor plasmatice crescute de teofilină și cafeină ce pot apărea prin inhibarea metabolismului hepatic al acestora, care pot cauza toxicitate.

Administrarea acestora în asociere cu stiripentol nu este recomandată. Acest avertisment nu se aplică doar pentru medicamente, ci și pentru un număr considerabil de alimente și produse nutritive îndrăgite

de copii. Pacientul nu trebuie să consume băuturi de tip cola, care conțin cantități semnificative de cafeină, sau ciocolată, care conține urme semnificative de teofilină (vezi pct. 4.2).

Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 *in vitro*, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, substanțele care sunt metabolizate de această izoenzimă, ca: beta-blocante (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressive (fluoxetină, paroxetină, sertralină, imipramină, clomipramină), antipsihotice (haloperidol), analgezice (codeină, dextrometorfan, tramadol) pot constitui subiectul interacțiunilor metabolice cu stiripentol. În cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

Potențialul stiripentolului de a interacționa cu alte medicamente

În absența datelor clinice disponibile, se va acționa cu prudență în cazul următoarelor interacțiuni relevante clinic cu stiripentol:

Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)

- Alcaloizi din secara cornută (ergotamină, dihidroergotamină)

Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secara cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil

Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie,.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim)

Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin, etc)

Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a medicamentului pentru scăderea colesterolului).

Asocieri care impun prudență

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Concentrații plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- *Clorpromazină*

Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.

- *Efecte asupra altor medicamente antiepileptice (MAE)*

Inhibarea izoenzimelor CYP450, CYP2C19 și CYP3A4 poate provoca interacțiuni farmacocinetice (inhibarea metabolizării lor hepatice) cu fenobarbital, primidonă, fenitoină, carbamazepină, clobazam (vezi pct. 4.2), valproat (vezi pct. 4.2), diazepam (accentuarea miorelaxării), etosuximid, și tiagabină. În consecință apar concentrații plasmatice crescute ale acestor anticonvulsivante, cu risc potențial de supradozaj. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramate

Într-un program caritabil francez de utilizare a stiripentolului, topiramate s-a adăugat la stiripentol, clobazam și valproat în 41% din 230 cazuri. În baza observațiilor clinice efectuate pe acest grup de pacienți, nu au apărut argumente care să sugereze necesitatea modificării dozei de topiramate și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

Referitor la topiramate, se consideră că potențiala competiție asupra inhibării CYP 2C19 nu ar trebui să se manifeste, deoarece aceasta ar necesita probabil concentrații plasmatice de 5–15 ori mai mari decât

concentrațiile plasmatice obținute cu doza standard de topiramat și schemele de tratament recomandate.

- Levetiracetam

Levetiracetam nu afectează metabolizarea hepatică într-o mare măsură. Ca rezultat, nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că, la descendenții femeilor cu epilepsie, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% în populația generală. Deși pot contribui și alți factori, de exemplu epilepsia, dovezile disponibile sugerează că această creștere este provocată, în mare măsură, de tratament. La populația aflată în tratament s-a observat o creștere a malformațiilor asociată cu politerapia.

Totuși, tratamentul antiepileptic efectiv nu trebuie întrerupt în timpul sarcinii, deoarece agravarea bolii poate fi dăunătoare atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Riscul asociat cu utilizarea stiripentol

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale, la doze care nu au fost toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Având în vedere indicațiile, nu este de așteptat administrarea de stiripentol în timpul sarcinii și la femeile în perioada fertilă. Decizia clinică pentru administrarea de stiripentol în timpul sarcinii trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărei paciente, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. Medicamentul nu se va prescrie decât cu prudență la femeia gravidă, iar la femeile aflate în perioada fertilă se recomandă utilizarea unor metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

În absența studiilor la om asupra excreției în laptele matern, deoarece studiile la animale au arătat că, la capră, stiripentol trece liber din plasmă în lapte, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului. În cazul în care tratamentul cu Diacomit se continuă în perioada alăptării, sugarul alăptat la sân trebuie supravegheat cu atenție pentru potențialele reacții adverse.

Fertilitatea

Nu s-a detectat niciun impact asupra fertilității în cadrul studiilor la animale (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice, riscul potențial pentru om este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii în privința efectelor asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unii pacienți pot prezenta vertij și ataxie, care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, iar pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului cu stiripentol.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ale stiripentolului sunt anorexia, scăderea în greutate, insomnia, somnolența, ataxia, hipotonia și distonia.

Lista tabelată a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent întâlnite se clasifică în: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie		Trombocitopenie*
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie, pierdere a apetitului alimentar, scădere ponderală			
Tulburări psihice	Insomnie	Agresivitate, iritabilitate, tulburări de comportament, comportament de opoziție, hiperexcitabilitate, tulburări de somn		
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, ataxie, hipotonie, distonie	Hiperkinezie		
Tulburări oculare			Diplopie	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Fotosensibilitate, erupție cutanată, alergie cutanată, urticarie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Oboseală	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Investigații diagnostice		Creșterea γ GT		valori anormale ale testelor funcționale hepatice

* Datele referitoare la trombocitopenie sunt derivate atât din studiile clinice, cât și din experiența de după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai sus se datorează frecvent unei creșteri a concentrațiilor plasmatiche ale altor medicamente anticonvulsivante (vezi pct. 4.4 și 4.5) și pot diminua când se reduce doza acestor medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date clinice despre supradozaj. Se efectuează tratament de susținere (măsurile simptomatice în unități de terapie intensivă).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX17

Mecanism de acțiune

În studiile la animale, stiripentol antagonizează convulsiile induse prin electroșoc, pentetrazol și bicuculină. În studiile la rozătoare, stiripentol pare să crească concentrațiile cerebrale de acid gamma-aminobutiric (GABA) – principalul neurotransmițător inhibitor din creierul mamiferelor. Aceasta poate surveni ca urmare a inhibiției reabsorbției sinaptice a GABA și/sau a inhibiției GABA-transaminazei. S-a dovedit, de asemenea, că Stiripentol crește transmisia GABAA receptor-mediată în hipocampul șobolanilor imaturi și mărește durata medie de deschidere (dar nu și frecvența) a canalelor de clor ale GABAA receptorilor printr-un mecanism similar barbituricelor. Stiripentol potențează eficacitatea altor anticonvulsivante, cum sunt: carbamazepină, valproat de sodiu, fenitoină, fenobarbital și multe benzodiazepine, ca rezultat al interacțiunilor farmacocinetice. Al doilea efect al stiripentolului se bazează, în principal, pe inhibiția metabolică a câtorva izoenzime, în particular CYP450 3A4 și 2C19, implicate în metabolizarea hepatică a altor medicamente antiepileptice.

Eficacitate și siguranță clinică

Evaluarea clinică pivot a stiripentolului s-a făcut la copii în vârstă de 3 ani și peste diagnosticați cu EMIS.

Un program caritabil francez de utilizare a inclus copii începând de la vârsta de 6 luni, deoarece diagnosticul sindromului Dravet se poate stabili cu certitudine de la această vârstă la unii pacienți. Decizia clinică de administrare a Diacomit la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.2).

41 de copii cu EMIS au fost incluși într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, de adăugare. După o perioadă de referință de 1 lună, s-a adăugat placebo (n=20) sau stiripentol (n=21) la valproat și clobazam, pentru un interval dublu-orb de 2 luni. Pacienții au primit apoi stiripentol în mod deschis. Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere cu peste 50% a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice) în timpul lunii a doua a intervalului dublu-orb, comparativ cu perioada de referință. 15 pacienți (71%) au răspuns la stiripentol (inclusiv nouă care nu au mai prezentat convulsii clonice sau tonico-clonice), în timp ce la placebo a răspuns numai unul (5%) (nici unul fără a mai prezenta convulsii; stiripentol Î 95% 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). Î95% pentru diferență a fost 42,2-85,7. Procentul de modificare față de perioada de referință a fost mai mare la stiripentol (-69%) decât la placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 de pacienți tratați cu stiripentol au prezentat reacții adverse moderate (somnolență, scădere a apetitului alimentar) comparativ cu opt tratați cu placebo, dar reacțiile adverse au dispărut când a fost scăzută doza medicației concomitente în 12 din cele 21 de cazuri (Chiron și colab., Lancet, 2000).

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină siguranța clinică a stiripentolului administrat în doze zilnice de peste 50 mg/kg/zi.

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină utilizarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Următoarele proprietăți farmacocinetice ale stiripentol au fost raportate din studiile la voluntari adulți sănătoși și pacienți adulți.

Absorbție

Stiripentol este rapid absorbit, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în aproximativ 1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a stiripentol nu este cunoscută, deoarece formula intravenoasă nu este disponibilă pentru testare. Este bine absorbit pe cale orală, deoarece majoritatea dozei orale este excretată în urină.

Biodisponibilitatea relativă între capsule și pulbere pentru suspensie orală în plic a fost studiată pe voluntari sănătoși de sex masculin, după administrarea unei doze orale unice de 1000 mg. Cele două formulări au fost bioechivalente în ceea ce privește ASC, dar nu sub aspectul C_{max} . C_{max} pentru plic a fost ușor mai mare (23%) comparativ cu cea pentru capsule și nu a întrunit criteriile pentru bioechivalență. T_{max} a fost același la ambele formulări. Se recomandă supraveghere clinică în cazul schimbării între stiripentol capsule și pulbere pentru suspensie orală la plic.

Distribuție

Stiripentol se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticice circulante (aproximativ 99%).

Eliminare

Expunerea sistemică la stiripentol are o creștere marcată, comparativ cu proporționalitatea dozei. Clearance-ul plasmatic are o scădere marcată la doze mari; scade de la aproximativ 40 l/kg și zi, la

doza de 600 mg/zi, până la aproximativ 8 l/kg și zi, la doza de 2400 mg. Clearance-ul scade după administrarea repetată de stiripentol, probabil datorită inhibării izoenzimelor citocromului P450 responsabile de metabolizarea acestuia. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost cuprins într-un interval de 4,5 până la 13 ore, crescând proporțional cu doza.

Biotransformare

Stiripentol este metabolizat în proporție mare, 13 metaboliți fiind depistați în urină. Procesele metabolice principale sunt demetilenarea și glucuronoconjugarea, cu toate că nu s-a obținut încă identificarea exactă a enzimelor implicate.

Pe baza studiilor *in vitro* s-a observat că principalele izoenzime ale citocromului ficatului, P450, implicate în 1-a fază de metabolism sunt CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4.

Excreție

Cea mai mare parte a stiripentol se excretă prin rinichi.

Metaboliții urinari ai stiripentol au însumat împreună majoritatea (73%) unei dozei unice orale, în timp ce restul de 13-24% s-a regăsit în fecale ca substanță activă nemodificată.

Studiu farmacocinetic populațional pediatric

S-a efectuat un studiu farmacocinetic populațional la 35 de copii cu sindromul Dravet, tratați cu stiripentol și două substanțe despre care se știe că nu afectează farmacocinetica stiripentolului, valproat și clobazam. Vârsta mediană a fost de 7,3 ani (interval: 1 până la 17,6 ani), iar doza zilnică mediană de stiripentol a fost de 45,4 mg/kg/zi (interval: 27,1 până la 89,3 mg/kg/zi), administrată în două sau trei doze divizate.

Datele s-au potrivit cel mai bine cu un model unicompartimental, cu procese de absorbție și eliminare de prim ordin. Estimația populațională pentru constanta K_a a ratei de absorbție a fost de $2,08 \text{ h}^{-1}$ (abaterea standard a efectului aleatoriu = 122%). Clearance-ul și volumul distribuției au fost asociate cu greutatea corporală conform unui model alometric cu exponenții 0,433 și 1, respectiv: odată cu creșterea greutății corporale de la 10 la 60 kg, clearance-ul oral aparent a crescut de la 2,60 la 5,65 l/h, iar volumul aparent al distribuției a crescut de la 32,0 la 191,8 l. În consecință, timpul de înjumătățire al eliminării a crescut de la 8,5 h (pentru 10 kg) la 23,5 h (pentru 60 kg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate la animale (șobolan, maimuță, șoarece) nu au evidențiat nici o formă tipică de toxicitate, cu excepția hepatomegaliei asociată cu hipertrofie hepatocelulară, care au apărut când s-au administrat doze mari de stiripentol, atât la rozătoare, cât și la nerozătoare. Această descoperire este considerată a fi un răspuns adaptativ la încărcarea metabolică mare a ficatului.

Stiripentol nu a fost teratogen în testările la șobolan și iepure; într-un singur studiu la șoarece, dar nu și în alte câteva studii similare, s-a observat o incidență scăzută de apariție a palatoschizisului, la o doză maternotoxică (800 mg/kg și zi). Aceste studii la șoareci și iepuri au fost efectuate înainte de introducerea regulilor de bună practică de laborator. Studiile la șobolan asupra fertilității și performanței reproductive globale și asupra dezvoltării pre- și postnatale nu au evidențiat modificări cu excepția unei reduceri minore a supraviețuirii la puii alăptați de mame care au manifestat răspunsuri toxice la stiripentol, la o doză de 800 mg/kg și zi (vezi punctul 4.6).

Studiile de genotoxicitate nu au detectat nici o activitate mutagenă sau clastogenă.

Studiile de carcinogenitate au dat rezultate negative la șobolan. La șoarece, s-a semnalat doar o ușoară creștere a incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la animalele tratate cu 200 sau 600 mg/kg și zi timp de 78 de săptămâni, dar nu și la cele la care s-au administrat 60 mg/kg și zi. Având în vedere lipsa de genotoxicitate a stiripentolului și susceptibilitatea deosebită, binecunoscută, a ficatului de șoarece pentru formarea de tumori în prezența inducției enzimatice hepatice, se consideră că această descoperire nu indică risc tumorigen pentru pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul capsulei

Povidonă (K29/32)
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Eritrozină (E127)
Indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polipropilenă etanșeizat cu o folie sigilantă și cu capac filetat din polietilenă.
Flacoane cu 30, 60 și 90 de capsule, ambalate în cutii.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franța.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/001-3

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 ianuarie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 500 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține stiripentol 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Sodiu 0,32 mg pentru o capsulă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule albe, mărimea 0

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice.

Diacomit este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă a convulsiilor tonico-clonice generalizate refractare la pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

4.2 Doze și mod de administrare

Diacomit trebuie administrat numai sub supravegherea unui pediatru / neurolog pediatru cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii.

Doze

copii și adolescenți

Doza de stiripentol este calculată în mg/kg.

Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.

Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol trebuie să fie efectuată în mod progresiv, crescându-se treptat doza, până când se ajunge la doza recomandată de 50 mg/kg/zi administrată în asociere cu clobazam și valproat.

Creșterea dozei de stiripentol trebuie să se realizeze în mod progresiv, începându-se cu doze de 20 mg/kg/zi timp de 1 săptămână, apoi continuând cu 30 mg/kg/zi timp de 1 săptămână. Creșterea dozelor următoare depinde de vârsta pacientului:

- copiilor sub 6 ani trebuie să li se administreze 20 mg/kg/zi în plus în săptămână a treia, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în trei săptămâni;
- copiilor și adolescenților între 6 și 12 ani trebuie să li se administreze 10 mg/kg/zi în plus în fiecare săptămână, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în patru săptămâni;
- copiilor și adolescenților cu vârsta de minim 12 ani trebuie să li se administreze 5 mg/kg/zi în plus în fiecare săptămână, până când se ajunge la doza optimă potrivit deciziei medicale.

Doza recomandată de 50 mg/kg/zi se bazează pe descoperirile studiilor clinice disponibile și a fost singura doză de Diacomit evaluată în timpul studiilor pivotale (vezi secțiunea 5.1).

Stiripentolul va fi administrat întotdeauna cu alimente, deoarece se degradează rapid într-un mediu acid (de pildă, la expunerea la acidul gastric din stomacul gol).

Stiripentolul nu va fi administrat în combinație cu lapte sau alte produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), cu băuturi carbogazoase, sucuri de fructe proaspete sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

Copii mai mici de 3 ani

Evaluarea clinică pivot a stiripentol s-a făcut la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS. Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic (vezi pct. 5.1). Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.

Pacienți cu vârsta ≥ 18 ani

Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potențialele interacțiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor și schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienței clinice.

- Clobazam

În studiile pivot, când s-a inițiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg și zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. În eventualitatea apariției semnelor clinice de reacții adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolență, hipotonie și iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol.

- Valproat

Posibilitatea interacțiunii metabolice dintre stiripentol și valproat este considerată modestă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.4).

Efectul formei farmaceutice

Formula plicului are o concentrație C_{max} ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Nu se recomandă utilizarea Diacomit la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală

Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă.

Capsulele nu vor fi mestecate.

Pentru interacțiunea stiripentolului cu alimentele, vă rugăm să consultați pct. 4.5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate față de substanța activă sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Carbamazepina, fenitoina și fenobarbitalul

Aceste substanțe nu trebuie administrate în asociere cu stiripentol pentru controlul terapeutic al sindromului Dravet. În timpul tratamentului concomitent cu stiripentol, doza zilnică de clobazam și/sau valproat trebuie redusă corespunzător, în funcție de apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2).

Rata de creștere a copiilor

Având în vedere frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale în timpul tratamentului cu stiripentol și valproat (anorexie, scădere a apetitului alimentar, greață, vărsături), rata de creștere a copiilor aflați sub tratament cu această asociere terapeutică trebuie atent monitorizată.

Hemograma

Neutropenia poate fi asociată cu administrarea de stiripentol, clobazam și valproat. Trebuie efectuat uncontrol al hemogramei înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, hemograma trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

Funcția hepatică

Trebuie efectuat un control al acesteia înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, funcția hepatică trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

Insuficiența hepatică sau renală

În lipsa datelor clinice specifice la pacienții cu insuficiență a funcției hepatice sau renale, administrarea de stiripentol nu este indicată la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală (vezi pct. 4.2).

Substanțe care interferează cu enzimele CYP

Stiripentol este un inhibitor al enzimelor CYP2C19, CYP3A4 și CYP2D6, și poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de aceste enzime, măbind riscul de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5). Studiile *in vitro* au arătat că în 1-a fază de tratament cu stiripentol metabolismul este catalizat de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și posibil de către alte enzime. Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Copii și adolescenți

Studiile clinice pivot nu au inclus copii cu vârsta sub 3 ani. În consecință, se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Posibile interacțiuni medicamentoase care influențează stiripentolul

Influența altor medicamente antiepileptice asupra proprietăților farmacocinetice ale stiripentolului nu este bine stabilită.

Nu se cunoaște impactul macrolidelor și medicamentelor azolice antifungice asupra metabolismului stiripentolului, aceștia fiind cunoscuți ca inhibitori ai CYP3A4 și substraturi pentru aceleași enzime. De asemenea, nu se cunoaște efectul stiripentolului asupra metabolismului acestora.

Studiile *in vitro* au arătat că în 1-a fază de tratament cu stiripentol metabolismul este catalizat de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și posibil de către alte enzime. Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Efectul stiripentolului asupra enzimelor citocromului P450

Multe din aceste interacțiuni au fost confirmate parțial de studiile *in vitro* și în studiile clinice. Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru când stiripentol, valproat, și clobazam se administrează în asociere este similară la adulți și la copii, deși există o variabilitate semnificativă de la individ la individ.

La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450: de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. În consecință, se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente. Aceste interacțiuni pot determina concentrații sistemice ridicate ale acestor substanțe active, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea stiripentol cu substanțe metabolizate de CYP2C19 (de exemplu citalopram, omeprazol) sau CYP3A4 (de exemplu, inhibitori ai proteazei HIV, antihistaminice ca: astemizol, clorfeniramin, blocați ai canalelor de calciu, statine, contraceptive orale, codeină), datorită riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse (a se vedea mai departe la acest punct, pentru medicamentele antiepileptice). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.

Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2 sunt limitate, și de aceea nu pot fi excluse interacțiuni cu teofilina și cafeina, din cauza concentrațiilor plasmatice crescute de teofilină și cafeină ce pot apărea prin inhibarea metabolismului hepatic al acestora, care pot cauza toxicitate.

Administrarea acestora în asociere cu stiripentol nu este recomandată. Acest avertisment nu se aplică doar pentru medicamente, ci și pentru un număr considerabil de alimente și produse nutritive îndrăgite

de copii. Pacientul nu va consuma băuturi de tip cola, care conțin cantități semnificative de cafeină, sau ciocolată, care conține urme semnificative de teofilină (vezi pct. 4.2).

Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 *in vitro*, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, substanțele care sunt metabolizate de această izoenzimă, ca: beta-blocante (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressive (fluoxetină, paroxetină, sertralină, imipramină, clomipramină), antipsihotice (haloperidol), analgezice (codeină, dextrometorfan, tramadol) pot constitui subiectul interacțiunilor metabolice cu stiripentol. În cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

Potențialul stiripentolului de a interacționa cu alte medicamente

În absența datelor clinice disponibile, se va acționa cu prudență în cazul următoarelor interacțiuni relevante clinic cu stiripentol:

Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)

- Alcaloizi din seacă cornută (ergotamină, dihidroergotamină)

Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din seacă cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimoqid, chinidină, bepridil

Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie,.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim)

Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin, etc)

Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a medicamentului pentru scăderea colesterolului)

Asocieri care impun prudență

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Concentrații plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apărea prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- *Clorpromazină*

Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.

- *Efecte asupra altor medicamente antiepileptice (MAE)*

Inhibarea izoenzimelor CYP450, CYP2C19 și CYP3A4 poate provoca interacțiuni farmacocinetice (inhibarea metabolizării lor hepatice) cu fenobarbital, primidonă, fenitoină, carbamazepină, clobazam (vezi pct. 4.2), valproat (vezi pct. 4.2), diazepam (accentuarea miorelaxării), etosuximid, și tiagabină.

În consecință apar concentrații plasmatice crescute ale acestor anticonvulsivante, cu risc potențial de supradozaj. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramate

Într-un program caritabil francez de utilizare a stiripentolului, topiramate s-a adăugat la stiripentol, clobazam și valproat în 41% din 230 cazuri. În baza observațiilor clinice efectuate pe acest grup de pacienți, nu au apărut argumente care să sugereze necesitatea modificării dozei de topiramate și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

Referitor la topiramate, se consideră că potențiala competiție asupra inhibării CYP2C19 nu ar trebui să se manifeste, deoarece aceasta ar necesita probabil concentrații plasmatice de 5–15 ori mai mari decât

concentrațiile plasmatice obținute cu doza standard de topiramat și schemele de tratament recomandate.

- Levetiracetam

Levetiracetam nu afectează metabolizarea hepatică într-o mare măsură. Ca rezultat, nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că, la descendenții femeilor cu epilepsie, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% în populația generală. Deși pot contribui și alți factori, de exemplu epilepsia, dovezile disponibile sugerează că această creștere este provocată, în mare măsură, de tratament. La populația aflată în tratament s-a observat o creștere a malformațiilor asociată cu politerapia.

Totuși, tratamentul antiepileptic efectiv nu trebuie întrerupt în timpul sarcinii, deoarece agravarea bolii poate fi dăunătoare atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Riscul asociat cu utilizarea stiripentolului

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale, la doze care nu au fost toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Având în vedere indicațiile, nu este de așteptat administrarea de stiripentol în timpul sarcinii și la femeile în perioada fertilă. Decizia clinică pentru administrarea de stiripentol în timpul sarcinii trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărei paciente, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. Medicamentul nu se va prescrie decât cu prudență la femeia gravidă, iar la femeile aflate în perioada fertilă se recomandă utilizarea unor metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

În absența studiilor la om asupra excreției în laptele matern, deoarece studiile la animale au arătat că, la capră, stiripentol trece liber din plasmă în lapte, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului. În cazul în care tratamentul cu stiripentol se continuă în perioada alăptării, sugarul alăptat la sân trebuie supravegheat cu atenție pentru potențialele reacții adverse.

Fertilitatea

Nu s-a detectat niciun impact asupra fertilității în cadrul studiilor la animale (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice, riscul potențial pentru om este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii în privința efectelor asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unii pacienți pot prezenta vertij și ataxie, care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, iar pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului cu stiripentol.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ale stiripentolului sunt anorexia, scăderea în greutate, insomnia, somnolența, ataxia, hipotonia și distonia.

Lista tabelată a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent întâlnite se clasifică în: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie		Trombocitopenie*
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie, pierdere a apetitului alimentar, scădere ponderală			
Tulburări psihice	Insomnie	Agresivitate, iritabilitate, tulburări de comportament, comportament de opoziție, hiperexcitabilitate, tulburări de somn		
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, ataxie, hipotonie, distonie	Hiperkinezie		
Tulburări oculare			Diplopie	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Fotosensibilitate, erupție cutanată, alergie cutanată, urticarie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Oboseală	
Investigații diagnostice		Creșterea γ GT		valori anormale ale testelor funcționale hepatice

* Datele referitoare la trombocitopenie sunt derivate atât din studiile clinice, cât și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai sus se datorează frecvent unei creșteri a concentrațiilor plasmatiche ale altor medicamente anticonvulsivante (vezi pct. 4.4 și 4.5) și pot diminua când se reduce doza acestor medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date clinice despre supradozaj. Se efectuează tratament de susținere (măsurile simptomatice în unități de terapie intensivă).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX17

Mecanism de acțiune

În studiile la animale, stiripentol antagonizează convulsiile induse prin electroșoc, pentetrazol și bicuculină. În studiile la rozătoare, stiripentol pare să crească concentrațiile cerebrale de acid gamma-aminobutiric (GABA) – principalul neurotransmițător inhibitor din creierul mamiferelor. Aceasta poate surveni ca urmare a inhibiției reabsorbției sinaptice a GABA și/sau a inhibiției GABA-transaminazei. S-a dovedit, de asemenea, că Stiripentol crește transmisia GABAA receptor-mediată în hipocampusul șobolanilor imaturi și mărește durata medie de deschidere (dar nu și frecvența) a canalelor de clor ale GABAA receptorilor printr-un mecanism similar barbituricelor. Stiripentol potențează eficacitatea altor anticonvulsivante, cum sunt: carbamazepină, valproat de sodiu, fenitoină, fenobarbital și multe benzodiazepine, ca rezultat al interacțiunilor farmacocinetice. Al doilea efect al stiripentolului se bazează, în principal, pe inhibiția metabolică a câtorva izoenzime, în particular CYP450 3A4 și 2C19, implicate în metabolizarea hepatică a altor medicamente antiepileptice.

Eficacitate și siguranță clinică

Evaluarea clinică pivot a stiripentolului s-a făcut la copii în vârstă de 3 ani și peste diagnosticați cu EMIS.

Un program caritabil francez de utilizare a inclus copii începând de la vârsta de 6 luni, deoarece diagnosticul sindromului Dravet se poate stabili cu certitudine de la această vârstă la unii pacienți. Decizia clinică de administrare a Diacomit la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.2).

41 de copii cu EMIS au fost incluși într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, de adiție. După o perioadă de referință de 1 lună, s-a adăugat placebo (n=20) sau stiripentol (n=21) la valproat și clobazam, pentru un interval dublu-orb de 2 luni. Pacienții au primit apoi stiripentol în mod deschis. Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere cu peste 50% a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice) în timpul lunii a doua a intervalului dublu-orb, comparativ cu perioada de referință. 15 pacienți (71%) au răspuns la stiripentol (inclusiv nouă care nu au mai prezentat convulsii clonice sau tonico-clonice), în timp ce la placebo a răspuns numai unul (5%) (nici unul fără a mai prezenta convulsii; stiripentol Î 95% 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). Î 95% pentru diferență a fost 42,2-85,7. Procentul de modificare față de perioada de referință a fost mai mare la stiripentol (-69%) decât la placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 de pacienți tratați cu stiripentol au prezentat reacții adverse moderate (somniață, scădere a apetitului alimentar) comparativ cu opt tratați cu placebo, dar reacțiile adverse au dispărut când a fost scăzută doza medicației concomitente în 12 din cele 21 de cazuri (Chiron și colab., Lancet, 2000).

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină siguranța clinică a stiripentolului administrat în doze zilnice de peste 50 mg/kg/zi.

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină utilizarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Următoarele proprietăți farmacocinetice ale stiripentol au fost raportate din studiile la voluntari adulți sănătoși și pacienți adulți.

Absorbție

Stiripentol este rapid absorbit, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în aproximativ 1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a stiripentol nu este cunoscută, deoarece formula intravenoasă nu este disponibilă pentru testare. Este bine absorbit pe cale orală, deoarece majoritatea dozei orale este excretată în urină.

Biodisponibilitatea relativă între formula pentru capsule și cea pentru praful pentru suspensie orală la plic a fost studiată pe voluntari sănătoși de sex masculin, după administrarea unei doze orale unice de 1000 mg. Cele două formule au fost bioechivalente în ceea ce privește ASC, dar nu sub aspectul C_{max} . C_{max} pentru plic a fost ușor mai mare (23%) comparativ cu cea pentru capsule și nu a înțunit criteriile pentru bioechivalență. T_{max} a fost același la ambele formule. Se recomandă supraveghere clinică în cazul schimbării între formula de stiripentol în capsule și cea a prafului pentru suspensie orală la plic.

Distribuție

Stiripentol se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticice circulante (aproximativ 99%).

Eliminare

Expunerea sistemică la stiripentol are o creștere marcată, comparativ cu proporționalitatea dozei. Clearance-ul plasmatic are o scădere marcată la doze mari; scade de la aproximativ 40 l/kg și zi, la doza de 600 mg/zi, până la aproximativ 8 l/kg și zi, la doza de 2400 mg. Clearance-ul scade după administrarea repetată de stiripentol, probabil datorită inhibării izoenzimelor citocromului P450 responsabile de metabolizarea acestuia. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost cuprins într-un interval de 4,5 până la 13 ore, crescând proporțional cu doza.

Biotransformare

Stiripentol este metabolizat în proporție mare, 13 metaboliți fiind depistați în urină. Procesele metabolice principale sunt demetilenarea și glucurononconjugarea, cu toate că nu s-a obținut încă identificarea exactă a enzimelor implicate.

Pe baza studiilor *in vitro* s-a observat că principalele izoenzime ale citocromului ficatului, P450, implicate în 1-a fază de metabolism sunt CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4.

Excreție

Cea mai mare parte a stiripentol se excretă prin rinichi.

Metaboliții urinari ai stiripentol au însumat împreună majoritatea (73%) unei dozei unice orale, în timp ce restul de 13-24% s-a regăsit în fecale ca substanță activă nemodificată.

Studiu farmacocinetic populațional pediatric

S-a efectuat un studiu farmacocinetic populațional al 35 de copii cu sindromul Dravet, tratați cu stiripentol și două substanțe despre care se știe că nu afectează farmacocinetica stiripentolului, valproat și clobazam. Vârsta mediană a fost de 7,3 ani (interval: 1 până la 17,6 ani), iar doza zilnică mediană de stiripentol a fost de 45,4 mg/kg/zi (interval: 27,1 până la 89,3 mg/kg/zi), administrată în două sau trei doze divizate.

Datele s-au potrivit cel mai bine cu un model unicompartimental, cu procese de absorbție și eliminare de prim ordin. Estimația populațională pentru constanta K_a a ratei de absorbție a fost de $2,08 \text{ h}^{-1}$ (abaterea standard a efectului aleatoriu = 122%). Clearance-ul și volumul distribuției au fost asociate cu greutatea corporală conform unui model alometric cu exponenții 0,433 și 1, respectiv: odată cu creșterea greutății corporale de la 10 la 60 kg, clearance-ul oral aparent a crescut de la 2,60 la 5,65 l/h, iar volumul aparent al distribuției a crescut de la 32,0 la 191,8 l. În consecință, timpul de înjumătățire al eliminării a crescut de la 8,5 h (pentru 10 kg) la 23,5 h (pentru 60 kg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate la animale (șobolan, maimuță, șoarece) nu au evidențiat nici o formă tipică de toxicitate, cu excepția hepatomegaliei asociată cu hipertrofie hepatocelulară, care au apărut când s-au administrat doze mari de stiripentol, atât la rozătoare, cât și la ne-rozătoare. Această descoperire este considerată a fi un răspuns adaptativ la încărcarea metabolică mare a ficatului.

Stiripentol nu a fost teratogen în testările la șobolan și iepure; într-un singur studiu la șoarece, dar nu și în alte câteva studii similare, s-a observat o incidență scăzută de apariție a palatoschizisului, la o doză maternotoxică (800 mg/kg și zi). Aceste studii la șoareci și iepuri au fost efectuate înainte de introducerea regulilor de bună practică de laborator. Studiile la șobolan asupra fertilității și performanței reproductive globale și asupra dezvoltării pre- și postnatale nu au evidențiat modificări cu excepția unei reduceri minore a supraviețuirii la puii alăptați de mame care au manifestat răspunsuri toxice la stiripentol, la o doză de 800 mg/kg și zi (vezi punctul 4.6).

Studiile de genotoxicitate nu au detectat nici o activitate mutagenă sau clastogenă.

Studiile de carcinogenitate au dat rezultate negative la șobolan. La șoarece, s-a semnalat doar o ușoară creștere a incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la animalele tratate cu 200 sau 600 mg/kg și zi timp de 78 de săptămâni, dar nu și la cele la care s-au administrat 60 mg/kg și zi. Având în vedere lipsa de genotoxicitate a stiripentolului și susceptibilitatea deosebită, binecunoscută, a ficatului de șoarece pentru formarea de tumori în prezența inducției enzimactice hepatice, se consideră că această descoperire nu indică risc tumorigen pentru pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul capsulei

Povidonă (K29/32)
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polipropilenă etanșezat cu o folie sigilantă și cu capac filetat din polietilenă.
Flacoane cu 30, 60 și 90 de capsule, ambalate în cutie.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franța.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/004-6

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 ianuarie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 250 mg pulbere pentru suspensie orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține stiripentol 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Sodiu 0,11 mg pentru un plic.

Fiecare plic conține aspartam 2,5 mg, glucoză lichidă pulverizată 500 mg și sorbitol 2,4 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere cristalină roz deschis

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diacomit este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă a convulsiilor tonico-clonice generalizate refractare la pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

4.2 Doze și mod de administrare

Diacomit trebuie administrat numai sub supravegherea unui pediatru / neurolog pediatru cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic epilepsiei la sugari și copii..

Doze

copii și adolescenți

Doza de stiripentol este calculată în mg/kg.

Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.

Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol trebuie să fie efectuată în mod progresiv, crescându-se treptat doza, până când se ajunge la doza recomandată de 50 mg/kg/zi administrată în asociere cu clobazam și valproat.

Creșterea dozei de stiripentol trebuie să se realizeze în mod progresiv, începându-se cu doze de 20 mg/kg/zi timp de 1 săptămână, apoi continuând cu 30 mg/kg/zi timp de 1 săptămână. Creșterea dozelor următoare depinde de vârsta pacientului:

- copiilor sub 6 ani trebuie să li se administreze 20 mg/kg/zi în plus în săptămână a treia, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în trei săptămâni;

- copiilor și adolescenților între 6 și 12 ani trebuie să li se administreze 10 mg/kg/zi în plus în fiecare săptămână, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în patru săptămâni;

- copiilor și adolescenților cu vârsta de minim 12 ani trebuie să li se administreze 5 mg/kg/zi în plus în fiecare săptămână, până când se ajunge la doza optimă potrivit deciziei medicale.

Doza recomandată de 50 mg/kg/zi se bazează pe descoperirile studiilor clinice disponibile și a fost singura doză de Diacomit evaluată în timpul studiilor pivotale (vezi secțiunea 5.1).

Stiripentolul va fi administrat întotdeauna cu alimente, deoarece se degradează rapid într-un mediu acid (de pildă, la expunerea la acidul gastric din stomacul gol).

Stiripentolul nu va fi administrat în combinație cu lapte sau alte produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), cu băuturi carbogazoase, sucuri de fructe proaspete sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

Copii mai mici de 3 ani

Evaluarea clinică pivot a stiripentol s-a făcut la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS. Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic (vezi pct. 5.1). Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.

Pacienți cu vârsta ≥ 18 ani

Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potențialele interacțiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor și schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienței clinice.

- Clobazam

În studiile pivot, când s-a inițiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg/șizi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. În eventualitatea apariției semnelor clinice de reacții adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolență, hipotonie și iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal. La copii cu sindrom Dravet s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatiche de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu coadministrarea de stiripentol la copiii cu sindrom Dravet.

- Valproat

Posibilitatea interacțiunii metabolice dintre stiripentol și valproat este considerată modestă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastrointestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.4).

Efectul formei farmaceutice

Formula plicului are o concentrație C_{max} ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulilor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Nu se recomandă Diacomit la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală

Pulberea se amestecă într-un pahar cu apă și se ia imediat după amestecare.

Pentru interacțiunea stiripentolului cu alimentele, vă rugăm să consultați pct. 4.5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate față de substanța activă sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Carbamazepina, fenitoina și fenobarbitalul

Aceste substanțe nu trebuie administrate în asociere cu stiripentol pentru controlul terapeutic al sindromului Dravet. În timpul tratamentului concomitent cu stiripentol, doza zilnică de clobazam și/sau valproat trebuie redusă corespunzător, în funcție de apariția reacțiilor (vezi pct. 4.2).

Rata de creștere a copiilor

Având în vedere frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale în timpul tratamentului cu stiripentol și valproat (anorexie, scădere a apetitului alimentar, greață, vărsături), rata de creștere a copiilor aflați sub tratament cu această asociere terapeutică trebuie atent monitorizată.

Hemograma

Neutropenia poate fi asociată cu administrarea de stiripentol, clobazam și valproat. Trebuie efectuat un control al hemogramei înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, hemograma trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

Funcția hepatică

Trebuie efectuat un control al acesteia înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, funcția hepatică trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

Insuficiența hepatică sau renală

În lipsa datelor clinice specifice la pacienții cu insuficiență a funcției hepatice sau renale, administrarea de stiripentol nu este indicată la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală (vezi pct. 4.2).

Substanțe care interferă cu enzimele CYP

Stiripentol este un inhibitor al enzimelor CYP2C19, CYP3A4 și CYP2D6, și poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de aceste enzime, măbind riscul de apariție a

reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5). Studiile *in vitro* au arătat că în 1-a fază de tratament cu stiripentol metabolismul este catalizat de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și posibil de către alte enzime. Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Copii și adolescenți

Studiile clinice pivot nu au inclus copii cu vârsta sub 3 ani. În consecință, se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol.

Stiripentol – pulbere pentru suspensie orală în plic – conține aspartam, o sursă de fenilalanină. Nu sunt disponibile nici date clinice, nici non-clinice pentru evaluarea utilizării aspartamului la sugarii cu vârsta de sub 12 săptămâni. Prin urmare poate fi dăunător pentru persoanele cu fenilketonurie. Pacienții cu afecțiune rară de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament, deoarece forma farmaceutică conține glucoză. Deoarece componenta aromată conține mici cantități de sorbitol, pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Posibile interacțiuni medicamentoase ce influențează stiripentolul

Influența altor medicamente antiepileptice asupra proprietăților farmacocinetice ale stiripentolului nu este bine stabilită.

Nu se cunoaște impactul macrolidelor și al medicamentelor azolice antifungice asupra metabolismului stiripentolului, aceștia fiind cunoscuți ca inhibitori ai CYP3A4 și substraturile pentru aceleași enzime. De asemenea, nu se cunoaște efectul stiripentolului asupra metabolismului acestora.

Studiile *in vitro* au arătat că în 1-a fază de tratament cu stiripentol metabolismul este catalizat de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și posibil de către alte enzime. Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Efectul stiripentolului asupra enzimelor citocromului P450

Multe din aceste interacțiuni au fost confirmate parțial de studiile *in vitro* și în studiile clinice. Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru când stiripentol, valproat, și clobazam se administrează în asociere este similară la adulți și la copii, deși există o variabilitate semnificativă de la individ la individ.

La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450: de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. În consecință, se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente. Aceste interacțiuni pot determina concentrații sistemice ridicate ale acestor substanțe active, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea stiripentol cu medicamente metabolizate de CYP2C19 (de exemplu citalopram, omeprazol) sau CYP3A4 (de exemplu inhibitori ai proteazei HIV, antihistaminice, astemizol, clorfeniramin, blocanți ai canalelor de calciu, statine, contraceptive orale, codeină), datorită riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse (a se vedea mai departe la acest punct, pentru medicamentele antiepileptice). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.

Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2 sunt limitate, și de aceea nu pot fi excluse interacțiuni cu teofilina și cafeina, din cauza concentrațiilor plasmatice crescute de teofilină și cafeină ce pot apărea prin inhibarea metabolismului hepatic al acestora, care pot cauza toxicitate.

Administrarea acestora în asociere cu stiripentol nu este recomandată. Acest avertisment nu se aplică doar pentru medicamente, ci și pentru un număr considerabil de alimente și produse nutritive îndrăgite de copii. Pacientul nu trebuie să consume băuturi de tip cola, care conțin cantități semnificative de cafeină, sau ciocolată, care conține urme semnificative de teofilină (vezi pct. 4.2).

Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 *in vitro*, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, substanțele care sunt metabolizate de această izoenzimă, ca: beta-blocante (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressive (fluoxetină, paroxetină, sertralină, imipramină, clomipramină), antipsihotice (haloperidol), analgezice (codeină, dextrometorfan, tramadol) pot constitui subiectul interacțiunilor metabolice cu stiripentol. În cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

Potențialul stiripentolului de a interacționa cu alte medicamente

În absența datelor clinice disponibile, se va acționa cu prudență în cazul următoarelor interacțiuni relevante clinic cu stiripentol:

Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)

- Alcaloizi din secara cornută (ergotamină, dihidroergotamină)

Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secara cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimoziid, chinidină, bepridil

Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim)

Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin, etc)

Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a medicamentului pentru scăderea colesterolului.).

Asocieri care impun prudență

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Concentrații plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- *Clorpromazină*

Stiripentol intensifică efectul depresori central al clorpromazinei.

- *Efecte asupra altor medicamente antiepileptice (MAE)*

Inhibarea izoenzimelor CYP450, CYP2C19 și CYP3A4 poate provoca interacțiuni farmacocinetice (inhibarea metabolizării lor hepatice) cu fenobarbital, primidonă, fenitoină, carbamazepină, clobazam (vezi pct. 4.2), valproat (vezi pct. 4.2), diazepam (accentuarea miorelaxării), etosuximid, și tiagabină. În consecință apar concentrații plasmatice crescute ale acestor anticonvulsivante, cu risc potențial de supradozaj. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramate

Într-un program caritabil francez de utilizare a stiripentolului, topiramate s-a adăugat la stiripentol, clobazam și valproat în 41% din 230 cazuri. În baza observațiilor clinice efectuate pe acest grup de pacienți, nu au apărut argumente care să sugereze necesitatea modificării dozei de topiramate și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

Referitor la topiramate, se consideră că potențiala competiție asupra inhibării CYP2C19 nu ar trebui să se manifeste, deoarece aceasta ar necesita probabil concentrații plasmatice de 5–15 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice obținute cu doza standard de topiramate și schemele de tratament recomandate.

- Levetiracetam

Levetiracetam nu afectează metabolizarea hepatică într-o mare măsură. Ca rezultat, nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că, la descendenții femeilor cu epilepsie, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% în populația generală. Deși pot contribui și alți factori, de exemplu epilepsia, dovezile disponibile sugerează că această creștere este provocată, în mare măsură, de tratament. La populația aflată în tratament s-a observat o creștere a malformațiilor asociată cu politerapia.

Totuși, tratamentul antiepileptic efektiv nu trebuie întrerupt în timpul sarcinii, deoarece agravarea bolii poate fi dăunătoare atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Riscul asociat cu utilizarea stiripentolului

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale, la doze care nu au fost toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Având în vedere indicațiile, nu este de așteptat administrarea de stiripentol în timpul sarcinii și la femeile în perioada fertilă. Decizia clinică pentru administrarea de stiripentol în timpul sarcinii trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărei paciente, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. Medicamentul nu va fi prescris decât cu prudență la femeia gravidă, iar la femeile aflate în perioada fertilă se recomandă utilizarea unor metode contraceptive eficace în timpul tratamentului.

Alăptarea

În absența studiilor la om asupra excreției în laptele matern, deoarece studiile la animale au arătat că, la capră, stiripentol trece liber din plasmă în lapte, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului. În cazul în care tratamentul cu stiripentol se continuă în perioada alăptării, sugarul alăptat la sân trebuie supravegheat cu atenție pentru potențialele reacții adverse.

Fertilitatea

Nu s-a detectat niciun impact asupra fertilității în cadrul studiilor la animale (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice, riscul potențial pentru om este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii în privința efectelor asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unii pacienți pot prezenta vertij și ataxie, care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, iar pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului cu stiripentol.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ale stiripentolului sunt anorexia, scăderea în greutate, insomnia, somnolența, ataxia, hipotonia și distonia.

Lista tabelată a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent întâlnite se clasifică în: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie		Trombocitopenie*
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie, pierdere a apetitului alimentar, scădere ponderală			
Tulburări psihice	Insomnie	Agresivitate, iritabilitate, tulburări de comportament, comportament de opoziție, hiperexcitabilitate, tulburări de somn		
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, ataxie, hipotonie, distonie	Hiperkinezie		
Tulburări oculare			Diplopie	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Fotosensibilitate, erupție cutanată, alergie cutanată, urticarie	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Oboseală	
Investigații diagnostice		Creșterea γ GT		valori anormale ale testelor funcționale hepatice

* Datele referitoare la trombocitopenie sunt derivate atât din studiile clinice, cât și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai sus se datorează frecvent unei creșteri a concentrațiilor plasmatiche ale altor medicamente anticonvulsivante (vezi pct. 4.4 și 4.5) și pot diminua când se reduce doza acestor medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date clinice despre supradozaj. Se efectuează tratament de susținere (măsurile simptomatice în unități de terapie intensivă).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX17

Mecanism de acțiune

În studiile la animale, stiripentol antagonizează convulsiile induse prin electroșoc, pentetrazol și bicuculină. În studiile la rozătoare, stiripentol pare să crească concentrațiile cerebrale de acid gamma-aminobutiric (GABA) – principalul neurotransmițător inhibitor din creierul mamiferelor. Aceasta poate surveni ca urmare a inhibiției reabsorbției sinaptice a GABA și/sau a inhibiției GABA-transaminazei. S-a dovedit, de asemenea, că Stiripentol crește transmisia GABAA receptor-mediată în hipocampus șobolanilor imaturi și mărește durata medie de deschidere (dar nu și frecvența) a canalelor de clor ale GABAA receptorilor printr-un mecanism similar barbituricelor. Stiripentol potențează eficacitatea altor anticonvulsivante, cum sunt: carbamazepină, valproat de sodiu, fenitoină,

fenobarbital și multe benzodiazepine, ca rezultat al interacțiunilor farmacocinetice. Al doilea efect al stiripentolului se bazează, în principal, pe inhibiția metabolică a câtorva izoenzime, în particular CYP450 3A4 și 2C19, implicate în metabolizarea hepatică a altor medicamente antiepileptice.

Eficacitate și siguranță clinică

Evaluarea clinică pivot a stiripentolului s-a făcut la copii în vârstă de 3 ani și peste diagnosticați cu EMIS.

Un program caritabil francez de utilizare a inclus copii începând de la vârsta de 6 luni, deoarece diagnosticul sindromului Dravet se poate stabili cu certitudine de la această vârstă la unii pacienți. Decizia clinică de administrare a Diacomit la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.2).

41 de copii cu EMIS au fost incluși într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, de adiție. După o perioadă de referință de 1 lună, s-a adăugat placebo (n=20) sau stiripentol (n=21) la valproat și clobazam, pentru un interval dublu-orb de 2 luni. Pacienții au primit apoi stiripentol în mod deschis. Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere cu peste 50% a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice) în timpul lunii a doua a intervalului dublu-orb, comparativ cu perioada de referință. 15 pacienți (71%) au răspuns la stiripentol (inclusiv nouă care nu au mai prezentat convulsii clonice sau tonico-clonice), în timp ce la placebo a răspuns numai unul (5%) (nici unul fără a mai prezenta convulsii; stiripentol ÎI 95% 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). ÎI95% pentru diferență a fost 42,2-85,7. Procentul de modificare față de perioada de referință a fost mai mare la stiripentol (-69%) decât la placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 de pacienți tratați cu stiripentol au prezentat reacții adverse moderate (sommolență, scădere a apetitului alimentar) comparativ cu opt tratați cu placebo, dar reacțiile adverse au dispărut când a fost scăzută doza medicației concomitente în 12 din cele 21 de cazuri (Chiron și colab., Lancet, 2000).

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină siguranța clinică a stiripentolului administrat în doze zilnice de peste 50 mg/kg/zi.

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină utilizarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Următoarele proprietăți farmacocinetice ale stiripentol au fost raportate din studiile la voluntari adulți sănătoși și pacienți adulți.

Absorbție

Stiripentol este rapid absorbit, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în aproximativ 1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a stiripentol nu este cunoscută, deoarece formula intravenoasă nu este disponibilă pentru testare. Este bine absorbit pe cale orală, deoarece majoritatea dozei orale este excretată în urină.

Biodisponibilitatea relativă între formula pentru capsule și cea pentru praful pentru suspensie orală la plic a fost studiată pe voluntari sănătoși de sex masculin, după administrarea unei doze orale unice de 1000 mg. Cele două formule au fost bioechivalente în ceea ce privește ASC, dar nu sub aspectul C_{max} . C_{max} pentru plic a fost ușor mai mare (23%) comparativ cu cea pentru capsule și nu a întrunit criteriile pentru bioechivalență. T_{max} a fost același la ambele formule. Se recomandă supraveghere clinică în cazul schimbării între formula de stiripentol în capsule și cea a prafului pentru suspensie orală la plic.

Distribuție

Stiripentol se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticice circulante (aproximativ 99%).

Eliminare

Expunerea sistemică la stiripentol are o creștere marcată, comparativ cu proporționalitatea dozei. Clearance-ul plasmatic are o scădere marcată la doze mari; scade de la aproximativ 40 l/kg șizi, la doza de 600 mg/zi, până la aproximativ 8 l/kg șizi, la doza de 2400 mg. Clearance-ul scade după administrarea repetată de stiripentol, probabil datorită inhibării izoenzimelor citocromului P450 responsabile de metabolizarea acestuia. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost cuprins într-un interval de 4,5 până la 13 ore, crescând proporțional cu doza.

Biotransformare

Stiripentol este metabolizat în proporție mare, 13 metaboliți fiind depistați în urină. Procesele metabolice principale sunt demetilenarea și glucuronoconjugarea, cu toate că nu s-a obținut încă identificarea exactă a enzimelor implicate.

Pe baza studiilor *in vitro* s-a observat că principalele izoenzime ale citocromului ficatului, P450, implicate în 1-a fază de metabolism sunt CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4.

Excreție

Cea mai mare parte a stiripentol se excretă prin rinichi.

Metaboliții urinari ai stiripentol au însumat împreună majoritatea (73%) unei dozei unice orale, în timp ce restul de 13-24% s-a regăsit în fecale ca substanță activă nemodificată.

Studiu farmacocinetic populațional pediatric

S-a efectuat un studiu farmacocinetic populațional al 35 de copii cu sindromul Dravet, tratați cu stiripentol și două substanțe despre care se știe că nu afectează farmacocinetica stiripentolului, valproat și clobazam. Vârsta mediană a fost de 7,3 ani (interval: 1 până la 17,6 ani), iar doza zilnică mediană de stiripentol a fost de 45,4 mg/kg/zi (interval: 27,1 până la 89,3 mg/kg/zi), administrată în două sau trei doze divizate.

Datele s-au potrivit cel mai bine cu un model unicompartimental, cu procese de absorbție și eliminare de prim ordin. Estimația populațională pentru constanta K_a a ratei de absorbție a fost de $2,08 \text{ h}^{-1}$ (abaterea standard a efectului aleatoriu = 122%). Clearance-ul și volumul distribuției au fost asociate cu greutatea corporală conform unui model alometric cu exponenții 0,433 și 1, respectiv: odată cu creșterea greutății corporale de la 10 la 60 kg, clearance-ul oral aparent a crescut de la 2,60 la 5,65 l/h, iar volumul aparent al distribuției a crescut de la 32,0 la 191,8 l. În consecință, timpul de înjumătățire al eliminării a crescut de la 8,5 h (pentru 10 kg) la 23,5 h (pentru 60 kg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate la animale (șobolan, maimuță, șoarece) nu au evidențiat nici o formă tipică de toxicitate, cu excepția hepatomegaliei asociată cu hipertrofie hepatocelulară, care au apărut când s-au administrat doze mari de stiripentol, atât la rozătoare, cât și la ne-rozătoare. Această descoperire este considerată a fi un răspuns adaptativ la încărcarea metabolică mare a ficatului.

Stiripentol nu a fost teratogen în testările la șobolan și iepure; într-un singur studiu la șoarece, dar nu și în alte câteva studii similare, s-a observat o incidență scăzută de apariție a palatoschizisului, la o doză maternotoxică (800 mg/kg șizi). Aceste studii la șoareci și iepuri au fost efectuate înainte de introducerea regulilor de bună practică de laborator. Studiile la șobolan asupra fertilității și performanței reproductive globale și asupra dezvoltării pre- și postnatale nu au evidențiat modificări

cu excepția unei reduceri minore a supraviețuirii la puii alăptați de mame care au manifestat răspunsuri toxice la stiripentol, la o doză de 800 mg/kg șizi (vezi pct. 4.6).

Studiile de genotoxicitate nu au detectat nici o activitate mutagenă sau clastogenă.

Studiile de carcinogenitate au dat rezultate negative la șobolan. La șoarece, s-a semnalat doar o ușoară creștere a incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la animalele tratate cu 200 sau 600 mg/kg șizi timp de 78 de săptămâni, dar nu și la cele la care s-au administrat 60 mg/kg șizi. Având în vedere lipsa de genotoxicitate a stiripentolului și susceptibilitatea deosebită, binecunoscută, a ficatului de șoarece pentru formarea de tumori în prezența inducției enzimatice hepatice, se consideră că această descoperire nu indică risc tumorigen pentru pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă (K29/32)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Glucoză lichidă, pulverizată uscat

Eritrozină (E127)

Dioxid de titan (E171)

Aspartam (E951)

Aromă tutti frutti (conține sorbitol)

Carmeloză sodică

Hidroxietylceluloză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicurile sunt fabricate dintr-o peliculă compozită hârtie/aluminium/polietilenă.

Cutii cu 30, 60 și 90 de plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franța.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/007-9

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 ianuarie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 500 mg pulbere pentru suspensie orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține stiripentol 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Sodiu 0,22 mg pentru un plic.

Fiecare plic conține aspartam 5 mg, glucoză lichidă pulverizată 1000 mg și sorbitol 4,8 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere cristalină roz deschis

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice.

Diacomit este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă a convulsiilor tonico-clonice generalizate refractare la pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

4.2 Doze și mod de administrare

Diacomit trebuie administrat numai sub supravegherea unui pediatru / neurolog pediatru cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic epilepsiei la sugari și copii..

Doze

copii și adolescenți

Doza de stiripentol este calculată în mg/kg.

Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize

Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol trebuie să fie efectuată în mod progresiv, crescându-se treptat doza, până când se ajunge la doza recomandată de 50 mg/kg/zi administrată în asociere cu clobazam și valproat.

Creșterea dozei de stiripentol trebuie să se realizeze în mod progresiv, începându-se cu doze de 20 mg/kg/zi timp de 1 săptămână, apoi continuând cu 30 mg/kg/zi timp de 1 săptămână. Creșterea dozelor următoare depinde de vârsta pacientului:

- copiilor sub 6 ani trebuie să li se administreze 20 mg/kg/zi în plus în săptămână a treia, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în trei săptămâni;

- copiilor și adolescenților între 6 și 12 ani trebuie să li se administreze 10 mg/kg/zi în plus în fiecare săptămână, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în patru săptămâni;

- copiilor și adolescenților cu vârsta de minim 12 ani trebuie să li se administreze 5 mg/kg/zi în plus în fiecare săptămână, până când se ajunge la doza optimă potrivit deciziei medicale.

Doza recomandată de 50 mg/kg/zi se bazează pe descoperirile studiilor clinice disponibile și a fost singura doză de Diacomit evaluată în timpul studiilor pivotale (vezi secțiunea 5.1).

Stiripentolul va fi administrat întotdeauna cu alimente, deoarece se degradează rapid într-un mediu acid (de pildă, la expunerea la acidul gastric din stomacul gol).

Stiripentolul nu va fi administrat în combinație cu lapte sau alte produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), cu băuturi carbogazoase, sucuri de fructe proaspete sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

Copii mai mici de 3 ani

Evaluarea clinică pivot a stiripentol s-a făcut la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS. Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic (vezi pct. 5.1). Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.

Pacienți cu vârsta ≥ 18 ani

Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potențialele interacțiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor și schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienței clinice.

- Clobazam

În studiile pivot, când s-a inițiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg/șizi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. În eventualitatea apariției semnelor clinice de reacții adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolență, hipotonie și iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal. La copii cu sindrom Dravet s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatiche de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu coadministrarea de stiripentol la copiii cu sindrom Dravet.

- Valproat

Posibilitatea interacțiunii metabolice dintre stiripentol și valproat este considerată modestă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastrointestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.4).

Efectul formei farmaceutice

Formula plicului are o concentrație C_{max} ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Nu se recomandă Diacomit la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală

Pulberea se amestecă într-un pahar cu apă și se ia imediat după amestecare.

Pentru interacțiunea stiripentolului cu alimentele, vă rugăm să consultați pct. 4.5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate față de substanța activă sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Carbamazepina, fenitoina și fenobarbitalul

Aceste substanțe nu trebuie administrate în asociere cu stiripentol pentru controlul terapeutic al sindromului Dravet. În timpul tratamentului concomitent cu stiripentol, doza zilnică de clobazam și/sau valproat trebuie redusă corespunzător, în funcție de apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2).

Rata de creștere a copiilor

Având în vedere frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale în timpul tratamentului cu stiripentol și valproat (anorexie, scădere a apetitului alimentar, greață, vărsături), rata de creștere a copiilor aflați sub tratament cu această asociere terapeutică trebuie atent monitorizată.

Hemograma

Neutropenia poate fi asociată cu administrarea de stiripentol, clobazam și valproat. Trebuie efectuat uncontrol al hemogramei înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, hemograma trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

Funcția hepatică

Trebuie efectuat un control al acesteia înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, funcția hepatică trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

Insuficiența hepatică sau renală

În lipsa datelor clinice specifice la pacienții cu insuficiență a funcției hepatice sau renale, administrarea de stiripentol nu este indicată la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală.

Substanțe care interferă cu enzimele CYP

Stiripentol este un inhibitor al enzimelor CYP2C19, CYP3A4 și CYP2D6, și poate crește semnificativ concentrațiile plasmatiche ale substanțelor metabolizate de aceste enzime, măbind riscul de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5). Studiile *in vitro* au arătat că în 1-a fază de tratament cu stiripentol

metabolismul este catalizat de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și posibil de către alte enzime. Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Copii și adolescenți

Studiile clinice pivot nu au inclus copii cu vârsta sub 3 ani. În consecință, se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu Diacomit.

Diacomit – pulbere pentru suspensie orală în plic – conține aspartam, o sursă de fenilalanină. Nu sunt disponibile nici date clinice, nici non-clinice pentru evaluarea utilizării aspartamului la sugarii cu vârsta de sub 12 săptămâni. Prin urmare poate fi dăunător pentru persoanele cu fenilcetonurie. Pacienții cu afecțiune rară de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament, deoarece forma farmaceutică conține glucoză. Deoarece componenta aromată conține mici cantități de sorbitol, pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Posibile interacțiuni medicamentoase ce influențează stiripentolul

Influența altor medicamente antiepileptice asupra proprietăților farmacocinetice ale stiripentolului nu este bine stabilită.

Nu se cunoaște impactul macrolidelor și al medicamentelor azolice antifungice asupra metabolismului stiripentolului, aceștia fiind cunoscuți ca inhibitori ai CYP3A4 și substraturile pentru aceleași enzime. De asemenea, nu se cunoaște efectul stiripentolului asupra metabolismului acestora.

Studiile *in vitro* au arătat că în 1-a fază de tratament cu stiripentol metabolismul este catalizat de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și posibil de către alte enzime. Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Efectul stiripentolului asupra enzimelor citocromului P450

Multe din aceste interacțiuni au fost confirmate parțial de studiile *in vitro* și în studiile clinice. Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru când stiripentol, valproat, și clobazam se administrează în asociere este similară la adulți și la copii, deși există o variabilitate semnificativă de la individ la individ.

La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450: de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. În consecință, se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente. Aceste interacțiuni pot determina concentrații sistemice ridicate ale acestor substanțe active, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea stiripentol cu substanțe metabolizate de CYP2C19 (de exemplu citalopram, omeprazol) sau CYP3A4 (de exemplu inhibitori ai proteazei HIV, antihistaminice, astemizol, clorfeniramin, blocați ai canalelor de calciu, statine, contraceptive orale, codeină), datorită riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse (a se vedea mai departe la acest punct, pentru medicamentele antiepileptice). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.

Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2 sunt limitate, și de aceea nu pot fi excluse interacțiuni cu teofilina și cafeina, din cauza concentrațiilor plasmatice crescute de teofilină și cafeină ce pot apărea prin inhibarea metabolismului hepatic al acestora, care pot cauza toxicitate.

Administrarea acestora în asociere cu stiripentol nu este recomandată. Acest avertisment nu se aplică doar pentru medicamente, ci și pentru un număr considerabil de alimente și produse nutritive îndrăgite de copii. Pacientul trebuie să va consuma băuturi de tip cola, care conțin cantități semnificative de cafeină, sau ciocolată, care conține urme semnificative de teofilină (vezi pct. 4.2).

Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 *in vitro*, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, substanțele care sunt metabolizate de această izoenzimă, ca: beta-blocante (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressive (fluoxetină, paroxetină, sertralină, imipramină, clomipramină), antipsihotice (haloperidol), analgezice (codeină, dextrometorfan, tramadol) pot constitui subiectul interacțiunilor metabolice cu stiripentol. În cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

Potențialul stiripentolului de a interacționa cu alte medicamente

În absența datelor clinice disponibile, se va acționa cu prudență în cazul următoarelor interacțiuni relevante clinic cu stiripentol:

Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)

- Alcaloizi din secara cornută (ergotamină, dihidroergotamină)

Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secara cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozyd, chinidină, bepridil

Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim)

Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin, etc)

Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a medicamentului pentru scăderea colesterolului.)

Asocieri care impun prudență

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Concentrații plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- *Clorpromazină*

Stiripentol intensifică efectul depresori central al clorpromazinei.

- *Efecte asupra altor medicamente antiepileptice (MAE)*

Inhibarea izoenzimelor CYP450, CYP2C19 și CYP3A4 poate provoca interacțiuni farmacocinetice (inhibarea metabolizării lor hepatice) cu fenobarbital, primidonă, fenitoină, carbamazepină, clobazam (vezi pct. 4.2), valproat (vezi pct. 4.2), diazepam (accentuarea miorelaxării), etosuximid, și tiagabină. În consecință apar concentrații plasmatice crescute ale acestor anticonvulsivante, cu risc potențial de supradozaj. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramate

Într-un program caritabil francez de utilizare a stiripentolului, topiramate s-a adăugat la stiripentol, clobazam și valproat în 41% din 230 cazuri. În baza observațiilor clinice efectuate pe acest grup de

pacienți, nu au apărut argumente care să sugereze necesitatea modificării dozei de topiramat și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

Referitor la topiramat, se consideră că potențiala competiție asupra inhibării CYP2C19 nu ar trebui să se manifeste, deoarece aceasta ar necesita probabil concentrații plasmatice de 5–15 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice obținute cu doza standard de topiramat și schemele de tratament recomandate.

- Levetiracetam

Levetiracetam nu afectează metabolizarea hepatică într-o mare măsură. Ca rezultat, nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că, la descendenții femeilor cu epilepsie, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% în populația generală. Deși pot contribui și alți factori, de exemplu epilepsia, dovezile disponibile sugerează că această creștere este provocată, în mare măsură, de tratament. La populația aflată în tratament s-a observat o creștere a malformațiilor asociată cu politerapia.

Totuși, tratamentul antiepileptic efectiv nu trebuie întrerupt în timpul sarcinii, deoarece agravarea bolii poate fi dăunătoare atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Riscul asociat cu utilizarea stiripentolului

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale, la doze care nu au fost toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Având în vedere indicațiile, nu este de așteptat administrarea de Diacomit în timpul sarcinii și la femeile în perioada fertilă. Decizia clinică pentru administrarea de stiripentol în timpul sarcinii trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărei paciente, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. Medicamentul nu va fi prescris decât cu prudență la femeia gravidă, iar la femeile aflate în perioada fertilă se recomandă utilizarea unor metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

În absența studiilor la om asupra excreției în laptele matern, deoarece studiile la animale au arătat că, la capră, stiripentol trece liber din plasmă în lapte, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului. În cazul în care tratamentul cu stiripentol se continuă în perioada alăptării, sugarul alăptat la sân trebuie supravegheat cu atenție pentru potențialele reacții adverse.

Fertilitatea

Nu s-a detectat niciun impact asupra fertilității în cadrul studiilor la animale (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice, riscul potențial pentru om este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii în privința efectelor asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unii pacienți pot prezenta vertij și ataxie, care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, iar pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului cu stiripentol.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ale stiripentolului sunt anorexia, scăderea în greutate, insomnia, somnolența, ataxia, hipotonia și distonia.

Lista tabelată a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent întâlnite se clasifică în: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie		Trombocitopenie*
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie, pierdere a apetitului alimentar, scădere ponderală			
Tulburări psihice	Insomnie	Agresivitate, iritabilitate, tulburări de comportament, comportament de opoziție, hiperexcitabilitate, tulburări de somn		
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, ataxie, hipotonie, distonie	Hiperkinezie		
Tulburări oculare			Diplopie	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Fotosensibilitate, erupție cutanată, alergie cutanată, urticarie	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Oboseală	
Investigații diagnostice		Creșterea γ GT		valori anormale ale testelor funcționale hepatice

* Datele referitoare la trombocitopenie sunt derivate atât din studiile clinice, cât și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai sus se datorează frecvent unei creșteri a concentrațiilor plasmatiche ale altor medicamente anticonvulsivante (vezi pct. 4.4 și 4.5) și pot diminua când se reduce doza acestor medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date clinice despre supradozaj. Se efectuează tratament de susținere (măsurile simptomatice în unități de terapie intensivă).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX17

Mecanism de acțiune

În studiile la animale, stiripentol antagonizează convulsiile induse prin electroșoc, pentetrazol și bicuculină. În studiile la rozătoare, stiripentol pare să crească concentrațiile cerebrale de acid gamma-aminobutiric (GABA) – principalul neurotransmițător inhibitor din creierul mamiferelor. Aceasta poate surveni ca urmare a inhibiției reabsorbției sinaptice a GABA și/sau a inhibiției GABA-transaminazei. S-a dovedit, de asemenea, că Stiripentol crește transmisia GABAA receptor-mediată în hipocampusul șobolanilor imaturi și mărește durata medie de deschidere (dar nu și frecvența) a canalelor de clor ale GABAA receptorilor printr-un mecanism similar barbituricelor. Stiripentol potențează eficacitatea altor anticonvulsivante, cum sunt: carbamazepină, valproat de sodiu, fenitoină,

fenobarbital și multe benzodiazepine, ca rezultat al interacțiunilor farmacocinetice. Al doilea efect al stiripentolului se bazează, în principal, pe inhibiția metabolică a câtorva izoenzime, în particular CYP450 3A4 și 2C19, implicate în metabolizarea hepatică a altor medicamente antiepileptice.

Eficacitate și siguranță clinică

Evaluarea clinică pivot a stiripentolului s-a făcut la copii în vârstă de 3 ani și peste diagnosticați cu EMIS.

Un program caritabil francez de utilizare a inclus copii începând de la vârsta de 6 luni, deoarece diagnosticul sindromului Dravet se poate stabili cu certitudine de la această vârstă la unii pacienți. Decizia clinică de administrare a Diacomit la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.2).

41 de copii cu EMIS au fost incluși într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, de adiție. După o perioadă de referință de 1 lună, s-a adăugat placebo (n=20) sau stiripentol (n=21) la valproat și clobazam, pentru un interval dublu-orb de 2 luni. Pacienții au primit apoi stiripentol în mod deschis. Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere cu peste 50% a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice) în timpul lunii a doua a intervalului dublu-orb, comparativ cu perioada de referință. 15 pacienți (71%) au răspuns la stiripentol (inclusiv nouă care nu au mai prezentat convulsii clonice sau tonico-clonice), în timp ce la placebo a răspuns numai unul (5%) (nici unul fără a mai prezenta convulsii; stiripentol ÎI 95% 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). ÎI95% pentru diferență a fost 42,2-85,7. Procentul de modificare față de perioada de referință a fost mai mare la stiripentol (-69%) decât la placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 de pacienți tratați cu stiripentol au prezentat reacții adverse moderate (sommolență, scădere a apetitului alimentar) comparativ cu opt tratați cu placebo, dar reacțiile adverse au dispărut când a fost scăzută doza medicației concomitente în 12 din cele 21 de cazuri (Chiron și colab., Lancet, 2000).

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină siguranța clinică a stiripentolului administrat în doze zilnice de peste 50 mg/kg/zi.

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină utilizarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Următoarele proprietăți farmacocinetice ale stiripentol au fost raportate din studiile la voluntari adulți sănătoși și pacienți adulți.

Absorbție

Stiripentol este rapid absorbit, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în aproximativ 1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a stiripentol nu este cunoscută, deoarece formula intravenoasă nu este disponibilă pentru testare. Este bine absorbit pe cale orală, deoarece majoritatea dozei orale este excretată în urină.

Biodisponibilitatea relativă între formula pentru capsule și cea pentru praful pentru suspensie orală la plic a fost studiată pe voluntari sănătoși de sex masculin, după administrarea unei doze orale unice de 1000 mg. Cele două formule au fost bioechivalente în ceea ce privește ASC, dar nu sub aspectul C_{max} . C_{max} pentru plic a fost ușor mai mare (23%) comparativ cu cea pentru capsule și nu a întrunit criteriile pentru bioechivalență. T_{max} a fost același la ambele formule. Se recomandă supraveghere clinică în cazul schimbării între formula de stiripentol în capsule și cea a prafului pentru suspensie orală la plic.

Distribuție

Stiripentol se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticice circulante (aproximativ 99%).

Eliminare

Expunerea sistemică la stiripentol are o creștere marcată, comparativ cu proporționalitatea dozei. Clearance-ul plasmatic are o scădere marcată la doze mari; scade de la aproximativ 40 l/kg șizi, la doza de 600 mg/zi, până la aproximativ 8 l/kg șizi, la doza de 2400 mg. Clearance-ul scade după administrarea repetată de stiripentol, probabil datorită inhibării izoenzimelor citocromului P450 responsabile de metabolizarea acestuia. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost cuprins într-un interval de 4,5 până la 13 ore, crescând proporțional cu doza.

Biotransformare

Stiripentol este metabolizat în proporție mare, 13 metaboliți fiind depistați în urină. Procesele metabolice principale sunt demetilenarea și glucuroconjugarea, cu toate că nu s-a obținut încă identificarea exactă a enzimelor implicate.

Pe baza studiilor *in vitro* s-a observat că principalele izoenzime ale citocromului ficatului, P450, implicate în 1-a fază de metabolism sunt CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4.

Excreție

Cea mai mare parte a stiripentol se excretă prin rinichi.

Metaboliții urinari ai stiripentol au însumat împreună majoritatea (73%) unei dozei unice orale, în timp ce restul de 13-24% s-a regăsit în fecale ca substanță activă nemodificată.

Studiu farmacocinetic populațional pediatric

S-a efectuat un studiu farmacocinetic populațional al 35 de copii cu sindromul Dravet, tratați cu stiripentol și două substanțe despre care se știe că nu afectează farmacocinetica stiripentolului, valproat și clobazam. Vârsta mediană a fost de 7,3 ani (interval: 1 până la 17,6 ani), iar doza zilnică mediană de stiripentol a fost de 45,4 mg/kg/zi (interval: 27,1 până la 89,3 mg/kg/zi), administrată în două sau trei doze divizate.

Datele s-au potrivit cel mai bine cu un model unicompartimental, cu procese de absorbție și eliminare de prim ordin. Estimația populațională pentru constanta K_a a ratei de absorbție a fost de $2,08 \text{ h}^{-1}$ (abaterea standard a efectului aleatoriu = 122%). Clearance-ul și volumul distribuției au fost asociate cu greutatea corporală conform unui model alometric cu exponenții 0,433 și 1, respectiv: odată cu creșterea greutății corporale de la 10 la 60 kg, clearance-ul oral aparent a crescut de la 2,60 la 5,65 l/h, iar volumul aparent al distribuției a crescut de la 32,0 la 191,8 l. În consecință, timpul de înjumătățire al eliminării a crescut de la 8,5 h (pentru 10 kg) la 23,5 h (pentru 60 kg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate la animale (șobolan, maimuță, șoarece) nu au evidențiat nici o formă tipică de toxicitate, cu excepția hepatomegaliei asociată cu hipertrofie hepatocelulară, care au apărut când s-au administrat doze mari de stiripentol, atât la rozătoare, cât și la ne-rozătoare. Această descoperire este considerată a fi un răspuns adaptativ la încărcarea metabolică mare a ficatului.

Stiripentol nu a fost teratogen în testările la șobolan și iepure; într-un singur studiu la șoarece, dar nu și în alte câteva studii similare, s-a observat o incidență scăzută de apariție a palatoschizisului, la o doză maternotoxică (800 mg/kg șizi). Aceste studii la șoareci și iepuri au fost efectuate înainte de introducerea regulilor de bună practică de laborator. Studiile la șobolan asupra fertilității și performanței reproductive globale și asupra dezvoltării pre- și postnatale nu au evidențiat modificări

cu excepția unei reduceri minore a supraviețuirii la puii alăptați de mame care au manifestat răspunsuri toxice la stiripentol, la o doză de 800 mg/kg șizi (vezi punctul 4.6).

Studiile de genotoxicitate nu au detectat nici o activitate mutagenă sau clastogenă.

Studiile de carcinogenitate au dat rezultate negative la șobolan. La șoarece, s-a semnalat doar o ușoară creștere a incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la animalele tratate cu 200 sau 600 mg/kg șizi timp de 78 de săptămâni, dar nu și la cele la care s-au administrat 60 mg/kg șizi. Având în vedere lipsa de genotoxicitate a stiripentolului și susceptibilitatea deosebită, binecunoscută, a ficatului de șoarece pentru formarea de tumori în prezența inducției enzimatice hepatice, se consideră că această descoperire nu indică risc tumorigen pentru pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă (K29/32)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Glucoză lichidă, pulverizată uscat

Eritrozină (E127)

Dioxid de titan (E171)

Aspartam (E951)

Aromă tutti frutti (conține sorbitol)

Carmeloză sodică

Hidroxietylceluloză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicurile sunt fabricate dintr-o peliculă compozită hârtie/aluminium/polietilenă.

Cutii cu 30, 60 și 90 de plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franța.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/010-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 ianuarie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANȚA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele. portalul web european pentru medicamente.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE DE CARTON**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 250 mg capsule
stiripentol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 capsulă conține stiripentol 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule
60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Franța
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/001 30 capsule
EU/1/06/367/002 60 capsule
EU/1/06/367/003 90 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Diacomit 250 mg capsule

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]
SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [numărul național de rambursare sau alt număr național care ajută la identificarea medicamentului]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

TEXTUL DE PE ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 250 mg capsule
stiripentol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 capsulă conține stiripentol 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

sodiu 0,16 mg pentru o capsulă.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule
60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Franța
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/001 30 capsule
EU/1/06/367/002 60 capsule
EU/1/06/367/003 90 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 500 mg capsule
stiripentol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVE

1 capsulă conține stiripentol 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule
60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Franța
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/004 30 capsule
EU/1/06/367/005 60 capsule
EU/1/06/367/006 90 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Diacomit 500 mg capsule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]
SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

TEXTUL DE PE ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 500 mg capsule
stiripentol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 capsulă conține stiripentol 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule
60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Franța
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/004 30 capsule
EU/1/06/367/005 60 capsule
EU/1/06/367/006 90 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 250 mg pulbere pentru suspensie orală în plic
stiripentol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 plic conține stiripentol 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Aspartam (E951)
Sorbitol
Glucoză lichidă pulverizată uscat
Sodiu

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală în plic
30 plicuri
60 plicuri
90 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Pulberea trebuie amestecată într-un pahar cu apă și trebuie administrată imediat după amestecare, în timpul mesei.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Franța
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/007 30 plicuri
EU/1/06/367/008 60 plicuri
EU/1/06/367/009 90 plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Diacomit 250 mg pulbere pentru suspensie orală

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA PLICULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 250 mg pulbere pentru suspensie orală în plic
stiripentol
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 mg

6. ALTELE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 500 mg pulbere pentru suspensie orală în plic
stiripentol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 plic conține stiripentol 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Aspartam (E951)
Sorbitol
Glucoză lichidă pulverizată uscat
Sodiu

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală în plic
30 plicuri
60 plicuri
90 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Pulberea trebuie amestecată într-un pahar cu apă și trebuie administrată imediat după amestecare, în timpul mesei.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Franța
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/367/010 30 plicuri
EU/1/06/367/011 60 plicuri
EU/1/06/367/012 90 plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Diacomit 500 mg pulbere pentru suspensie orală

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA PLICULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diacomit 500 mg pulbere pentru suspensie orală în plic
stiripentol
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg

6. ALTELE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Diacomit 250 mg capsule Diacomit 500 mg capsule stiripentol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să dați copilului dumneavoastră acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și copilul dumneavoastră.
- În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Diacomit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să dați Diacomit copilului dumneavoastră
3. Cum se utilizează Diacomit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Diacomit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Diacomit și pentru ce se utilizează

Stiripentolul, substanța activă din Diacomit, aparține unui grup de medicamente numite antiepileptice.

Se utilizează în asociere cu clobazam și valproat (alte medicamente antiepileptice), pentru a trata o formă specială de epilepsie, numită epilepsie mioclonică infantilă severă (sindromul Dravet), care afectează copiii. Medicul a prescris acest medicament copilului dumneavoastră pentru a ajuta la tratarea epilepsiei de care suferă acesta. Diacomit trebuie luat întotdeauna în asociere cu clobazam și valproat la indicația unui medic.

2. Ce trebuie să știți înainte să dați Diacomit copilului dumneavoastră

Copilul dumneavoastră NU trebuie să ia Diacomit

- dacă este alergic la stiripentol sau la oricare dintre celelalte componente ale Diacomit (enumerate la pct. 6).
- dacă a avut vreodată crize de delir (o stare mentală de confuzie, excitare, agitație și halucinații).

Atenționări și precauții

Înainte să dați Diacomit copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului

- în cazul în care copilul dumneavoastră are probleme cu rinichii sau ficatul.
- funcția ficatului copilului dumneavoastră trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu Diacomit și controlată o dată la 6 luni.
- hemograma copilului dumneavoastră trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu Diacomit și controlată o dată la 6 luni.
- din cauza frecvenței reacțiilor adverse gastrointestinale cu Diacomit, clobazam și valproat (de exemplu anorexie, pierderea poftei de mâncare, vărsături), rata de creștere a copilului dumneavoastră trebuie monitorizată cu atenție.

Diacomit împreună cu alte medicamente

Spuneți-i medicului pediatru sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră utilizează, a utilizat recent sau ar putea utiliza orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră ia oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente care conțin:
 - cisaprid (utilizat în tratamentul simptomelor pirozității (senzația de arsură în capul pieptului) nocturn);
 - pimozid (utilizat în tratamentul simptomelor sindromului Tourette, de exemplu izbucniri verbale și mișcări necontrolate, repetate, ale corpului);
 - ergotamină (utilizată în tratamentul migrenei);
 - dihidroergotamină (utilizată pentru a ameliora semnele și simptomele scăderii capacității mintale datorită procesului de îmbătrânire);
 - halofantrin (un tratament împotriva malariei);
 - chinidină (utilizată în tratamentul tulburărilor de ritm ale băților inimii);
 - bepridil (utilizat pentru controlul durerilor în piept);
 - ciclosporină, tacrolim, sirolim (toate trei utilizate pentru a preveni respingerea transplantului de ficat, rinichi sau inimă);
 - statine (simvastatin și atorvastatin, ambele utilizate pentru a reduce cantitatea de colesterol din sânge).
- medicamente antiepileptice care conțin:
fenobarbital, primidonă, fenitoină, carbamazepină, diazepam.
- medicamente care conțin:
midazolam sau triazolam (medicamente utilizate pentru a reduce anxietatea și insomnia – administrate în asociere cu Diacomit, vă pot face copilul foarte somnolent);
clorpromazină (utilizat pentru boli mintale cum sunt psihozele).
- În cazul în care copilul dumneavoastră ia medicamente care conțin:
cafeină (această substanță ajută la restaurarea stării de vigilență) sau teofilină (această substanță este utilizată în caz de astm). Asocierea lor cu Diacomit trebuie evitată, deoarece în acest caz concentrațiile lor din sânge pot crește, ducând la tulburări digestive, băți rapide ale inimii și insomnie.
- În cazul în care copilul dumneavoastră ia medicamente metabolizate de anumite enzime ale ficatului:
 - citalopram (utilizat în tratamentul episoadelor de depresie),
 - omeprazol (utilizat în cazurile de ulcer gastric)
 - inhibitori de protează HIV (utilizați în tratamentul virusului HIV)
 - astemizol, clorfeniramină (antihistaminice)
 - blocante ale canalelor de calciu (utilizate în tratamentul irascibilității sau al tulburărilor de ritm ale inimii),
 - contraceptive orale,
 - propranolol, carvedilol, timolol (utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale),
 - fluoxetină, paroxetină, sertralină, imipramină, clomipramină (antidepresive),
 - haloperidol (antipsihotice),
 - codeină, dextrometorfan, tramadol (utilizat în tratamentul durerii)

Diacomit împreună cu alimente și băuturi

Diacomit NU trebuie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, smântână, brânzeturi, etc), suc de fructe, băuturi sau alimente acidulate și băuturi care conțin cafeină sau teofilină (de exemplu cola, ciocolată, cafea, ceai și băuturi energizante).

Sarcină și alăptare

Dacă fiica dumneavoastră este gravidă sau alăptează, dacă credeți că ar putea fi gravidă sau dacă intenționează rămână gravidă, solicitați sfatul medicului dumneavoastră înainte de administrarea acestui medicament.

Tratamentul antiepileptic eficace NU trebuie întrerupt în timpul sarcinii.

Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament îi poate provoca copilului dumneavoastră somnolență.

În această situație copilul nu trebuie să utilizeze nici un fel de utilaje, mașini, să călărească sau să conducă vehicule. Discutați despre aceasta cu medicul pediatru.

Informații importante privind unele componente ale Diacomit

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe capsula, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se utilizează Diacomit

Copilul dumneavoastră trebuie să ia întotdeauna aceste capsule exact așa cum v-a spus medicul său. Trebuie să discutați cu medicul pediatru sau cu farmacistul, dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza este stabilită de către medic în conformitate cu vârsta copilului dumneavoastră, cu greutatea și starea sa generală, de obicei la 50 mg per kg greutate corporală și pe zi.

Când se administrează Diacomit

Copilul dumneavoastră trebuie să ia acest medicament de două sau de trei ori pe zi, la intervale regulate, așa cum a indicat medicul pediatru: de exemplu dimineața, la prânz și înainte de culcare, pentru a acoperi perioada zilei și a nopții.

Ajustarea dozei

Creșterea dozelor trebuie să fie efectuată în mod progresiv, desfășurându-se timp de câteva săptămâni, în timp ce doza (dozele) celuilalt (celorlalte) medicament(e) antiepileptic(e) este (sunt) redusă(e) concomitent. Medicul curant al copilului dumneavoastră vă va informa cu privire la noua dozare pentru celălalt (celelalte) medicament(e) antiepileptic(e).

Dacă aveți impresia că efectul acestui medicament este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului. Doza va fi ajustată de medic în funcție de starea copilului dumneavoastră.

Vă rugăm să vă adresați medicului pediatru în eventualitatea apariției oricărei reacții adverse, deoarece poate fi necesar ca medicul să ajusteze doza acestui medicament și a celorlalte medicamente antiepileptice.

Există ușoare diferențe între capsulele și pulberea pentru suspensie orală de Diacomit. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă orice probleme la trecerea de la utilizarea de capsule la pulberea pentru suspensie orală sau viceversa, vă rugăm să vă informați medicul. În cazul trecerii de la capsule la formulările pentru plic, aceasta trebuie realizată sub supravegherea atentă a medicului.

În caz de vărsături în primele câteva minute de la administrare, se presupune că medicamentul nu s-a absorbit și trebuie administrată o nouă doză.

Cu toate acestea, situația este diferită dacă vărsăturile apar după mai mult de o oră de la luarea medicamentului, deoarece stiripentolul se absoarbe rapid.

În acest caz, se presupune că o parte semnificativă din doza administrată s-a absorbit în organism prin tractul digestiv. Prin urmare, nu este necesară administrarea unei doze noi sau ajustarea dozei următoare.

Cum se administrează capsulele de Diacomit

Aceste capsule trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate. Copilul dumneavoastră trebuie să ia Diacomit împreună cu alimente; Diacomit NU trebuie luat pe stomacul gol. Pentru alimentele și băuturile care trebuie evitate, vezi punctul „*Diacomit împreună cu alimente și băuturi*” de mai sus.

În cazul în care copilul dumneavoastră ia mai mult decât trebuie din Diacomit

Contactați medicul pediatru, dacă știți sau bănuți că acesta a luat mai mult decât trebuie din medicament.

În cazul în care copilul dumneavoastră uită să ia Diacomit

Este important pentru copilul dumneavoastră să ia acest medicament cu regularitate în fiecare zi, la aceeași oră. Dacă acesta uită să ia o doză, trebuie să o ia îndată ce vă aduceți aminte, dacă nu a sosit încă momentul pentru doza următoare. Dacă este deja timpul administrării dozei următoare va continua normal cu această doză. Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

În cazul în care copilul dumneavoastră încetează să ia Diacomit

Copilul dumneavoastră nu trebuie să înceteze să ia acest medicament decât la recomandarea medicului. Oprirea bruscă a tratamentului poate determina agravarea crizelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de una din 10 persoane):

- pierderea poftei de mâncare, scădere în greutate (în special când se asociază cu medicamentul antiepileptic valproat de sodiu);
- insomnie (lipsă de somn), somnolență;
- ataxie (incapacitate de a coordona mișcările musculare), hipotonie (forță musculară scăzută), distonie (contractii musculare involuntare).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Concentrații crescute în sânge ale enzimelor hepatice, mai ales când se administrează asociat cu oricare dintre următoarele medicamente antiepileptice: carbamazepină și valproat de sodiu;
- agresivitate, iritabilitate, agitație, hiperexcitabilitate (starea de a fi neobișnuit de agitat);
- tulburări de somn (somm anormal);
- hiperkinezie (mișcări excesive);
- greață, vărsături;
- scădere a numărului unui anumit tip de globule albe din sânge.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- vedere dublă, când se administrează în asociere cu medicamentul antiepileptic carbamazepină;
- sensibilitate la lumină;

- erupție pe piele, alergii la nivelul pielii, urticarie (umflături roșii însoțite de mâncărime pe piele);
- fatigabilitate (oboseală).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- reducerea nivelului de trombocite din sânge;
- valori anormale la testele funcției ficatului.

Pentru a elimina aceste reacții adverse, este posibil ca medicul pediatru să modifice doza de Diacomit sau a unuia dintre celelalte medicamente prescrise pentru copilul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Diacomit

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Diacomit după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Diacomit 250 mg

- Substanța activă este stiripentol. Fiecare capsulă conține stiripentol 250 mg.
- Celelalte componente ale capsulei sunt: povidonă K29/32, amidonglicolat de sodiu (tip A) și stearat de magneziu.
- Învelișul capsulei este fabricat din gelatină, dioxid de titan (E171), eritrozină (E127), indigotină (E132).

Ce conține Diacomit 500 mg

- Substanța activă este stiripentol. Fiecare capsulă conține stiripentol 500 mg.
- Celelalte componente ale capsulei sunt: povidonă K29/32, amidonglicolat de sodiu (tip A) și stearat de magneziu.
- Învelișul capsulei este fabricat din gelatină, dioxid de titan (E171).

Cum arată Diacomit 250 mg și conținutul ambalajului

Capsulele de Diacomit 250 mg sunt de culoare roz.

Capsulele sunt furnizate în flacoane din plastic cu 30, 60 sau 90 de capsule, ambalate în cutie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Cum arată Diacomit 500 mg și conținutul ambalajului

Capsulele de Diacomit 500 mg sunt de culoare alba.

Capsulele sunt furnizate în flacoane din plastic cu 30, 60 sau 90 de capsule, ambalate în cutie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Diacomit este disponibil și sub formă de capsule a 250 mg pentru administrare orală, și plicuri a 250 mg și 500 mg, cu pulbere pentru suspensie orală.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Biocodex,
7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Franța
Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: webar@biocodex.fr

Fabricantul:

Biocodex,
1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Franța

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT/BE/BG/CY/DK/EE/EL/ES/FR/HU/IE/IS/IT/LT/LU/LV/MT/NL/PL/PT/SI/UK

Biocodex
7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly
Франция/ Francie/ Frankrig/ Frankreich/ Γαλλία/ France/ Francia/ Prantsusmaa/ Ranska/
Franciaország/ Frakkland/France/ Prancūzija/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Frankrike/ Francja/ Franța/
Francúzsko
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι: + 33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o
Opletalova 25
11121 Praga 1
Republica Cehă
Tel.: 00420-2-222 45 375
E-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Germania
Tel.: +49 (0)40 59101 525
E-mail: epi.info@desitin.de

NO

Biocodex AB
C/O Biocodex AS
Isafjordsgatan 36
164 40 Kista
Suedia
Tel.: +46 8 615 2760
E-mail: info@biocodex.se

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 8
02130 Espoo
Finlanda
Tel.: +358 9 329 59100
E-mail: info@biocodex.fi

RO

Desitin Pharma s.r.l
Sevastopol street, no 13-17
Diplomat Business Centre, office 102
Sector 1, 010991 București
România
Tel.: 004021-252-3481
E-mail: office@desitin.ro

SE

Biocodex AB
Isafjordsgatan 36
164 40 Kista
Suedia
Tel.: +46 8 615 2760
E-mail: info@biocodex.se

SK

Desitin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Slovakia
Tel.: 00421-2-5556 38 10
E-mail: desitin@desitin.sk

Acest prospect a fost revizuit ultima dată la

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.

Prospect: informații pentru utilizator

Diacomit 250 mg pulbere pentru suspensie orală Diacomit 500 mg pulbere pentru suspensie orală stiripentol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să dați copilului dumneavoastră acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și copilul dumneavoastră.
- În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Diacomit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să dați Diacomit copilului dvs.
3. Cum se ia Diacomit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Diacomit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Diacomit și pentru ce se utilizează

Stiripentolul, substanța activă din Diacomit, aparține unui grup de medicamente numite antiepileptice.

Se utilizează în asociere cu clobazam și valproat (alte medicamente antiepileptice), pentru a trata o formă specială de epilepsie, numită epilepsie mioclonică infantilă severă (sindromul Dravet), care afectează copiii. Medicul i-a prescris acest medicament copilului dumneavoastră pentru a ajuta la tratarea epilepsiei de care suferă acesta. Diacomit trebuie luat întotdeauna în asociere cu clobazam și valproat, la indicația unui medic.

2. Ce trebuie să știți înainte să dați Diacomit copilului dumneavoastră

Copilul dumneavoastră NU trebuie să ia Diacomit

- dacă este alergic la stiripentol sau la oricare dintre celelalte componente ale Diacomit (enumerate la pct. 6).
- dacă a avut vreodată crize de delir (o stare mentală de confuzie, excitare, agitație și halucinații).

Atenționări și precauții

Înainte să dați Diacomit copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului

- în cazul în care copilul dumneavoastră are probleme cu rinichii sau ficatul.
- funcția ficatului copilului dumneavoastră trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu Diacomit și controlată o dată la 6 luni.
- hemograma copilului dumneavoastră trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu Diacomit și controlată o dată la 6 luni.
- din cauza frecvenței reacțiilor adverse gastrointestinale cu Diacomit, clobazam și valproat (de exemplu anorexie, pierderea poftei de mâncare, vărsături), rata de creștere a copilului dumneavoastră trebuie monitorizată cu atenție.

În cazul în care copilul dumneavoastră are probleme legate de anumite componente ale Diacomit (de exemplu aspartam, glucoză, sorbitol). În acest caz, vă rugăm să consultați rubrica de mai jos: „Diacomit conține aspartam, glucoză, sorbitol și sodiu”.

Diacomit împreună cu alte medicamente

Spuneți-i medicului pediatru sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră utilizează, a utilizat recent sau ar putea utiliza orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră ia oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente care conțin:
 - cisaprid (utilizat în tratamentul simptomelor pirozității (senzația de arsură în capul pieptului) nocturn);
 - pimozid (utilizat în tratamentul simptomelor sindromului Tourette, de exemplu izbucniri verbale și mișcări necontrolate, repetate, ale corpului);
 - ergotamină (utilizată în tratamentul migrenei);
 - dihidroergotamină (utilizată pentru a ameliora semnele și simptomele scăderii capacității mintale datorită procesului de îmbătrânire);
 - halofantrin (un tratament împotriva malariei);
 - chinidină (utilizată în tratamentul tulburărilor de ritm ale bătailor inimii);
 - bepridil (utilizat pentru controlul durerilor în piept);
 - ciclosporină, tacrolim, sirolim (toate trei utilizate pentru a preveni respingerea transplantului de ficat, rinichi sau inimă);
 - statine (simvastatin și atorvastatin, ambele utilizate pentru a reduce cantitatea de colesterol din sânge).

- medicamente antiepileptice care conțin:
fenobarbital, primidonă, fenitoină, carbamazepină, diazepam.
- medicamente care conțin:
midazolam sau triazolam (medicamente utilizate pentru a reduce anxietatea și insomnia – administrate în asociere cu Diacomit, vă pot face copilul foarte somnolent);
clorpromazină (utilizat pentru boli mintale cum sunt psihozele).

- În cazul în care copilul dumneavoastră ia medicamente care conțin:
Cafeină (această substanță ajută la restaurarea stării de vigilență) sau teofilină (această substanță este utilizată în astm). Asocierea lor cu Diacomit trebuie evitată, deoarece în acest caz concentrațiile lor din sânge pot crește, ducând la tulburări digestive, bătaii prea rapide ale inimii și insomnie.

- În cazul în care copilul dumneavoastră ia medicamente metabolizate de anumite enzime ale ficatului:
 - citalopram (utilizat în tratamentul episoadelor de depresie),
 - omeprazol (utilizat în cazurile de ulcer gastric)
 - inhibitori de protează HIV (utilizați în tratamentul virusului HIV)
 - astemizol, clorfeniramină (antihistaminice)
 - blocante ale canalelor de calciu (utilizate în tratamentul irascibilității sau al tulburărilor de ritm ale bătailor inimii),
 - contraceptive orale,
 - propranolol, carvedilol, timolol (utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale),
 - fluoxetină, paroxetină, sertralină, imipramină, clomipramină (antidepresive),
 - haloperidol (antipsihotice),
 - codeină, dextrometorfan, tramadol (utilizat în tratamentul durerii)

Diacomit împreună cu alimente și băuturi

Diacomit NU trebuie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, smântână, brânzeturi, etc), suc de fructe, băuturi sau alimente acidulate și băuturi care conțin cafeină sau teofilină (de exemplu cola, ciocolată, cafea, ceai și băuturi energizante).

Sarcină și alăptare

Dacă fiica dumneavoastră este însărcinată sau alăptează, dacă credeți că ar putea fi însărcinată sau dacă plănuiește să aibă un copil, solicitați sfatul medicului dumneavoastră înainte de administrarea acestui medicament.

Tratamentul antiepileptic eficace NU trebuie întrerupt în timpul sarcinii.

Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament îi poate provoca copilului dumneavoastră somnolență.

În această situație copilul nu trebuie să utilizeze nici un fel de utilaje, mașini, să călărească sau să conducă vehicule. Discutați despre aceasta cu medicul pediatru.

Diacomit conține aspartam, glucoză, sorbitol și sodiu

Acest medicament conține 2,5 mg aspartam la fiecare pliculeț de 250 mg și, respectiv, 5 mg la fiecare pliculeț de 500 mg. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător în cazul în care suferiți de fenilketonurie (PKU), o tulburare genetică rară care duce la acumularea de fenilalanină în organism, deoarece organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Acest medicament conține sorbitol: 2,4 mg la fiecare pliculeț de 250 mg și, respectiv, 4,8 mg la fiecare pliculeț de 500 mg.

Glucoza poate fi dăunătoare pentru dinți. Dacă medicul v-a spus că aveți intoleranță la anumite tipuri de zaharuri, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sub 1 mmol sodiu (23 mg) per plic. Cu alte cuvinte, este, în esență, un medicament „fără conținut de sodiu”.

3. Cum se utilizează Diacomit

Copilul dumneavoastră trebuie să ia întotdeauna conținutul fiecărui plic exact așa cum v-a spus medicul său. Trebuie să discutați cu medicul pediatru sau cu farmacistul, dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza este stabilită de către medic în conformitate cu vârsta copilului dumneavoastră, cu greutatea și starea sa generală, de obicei la 50 mg per kg greutate corporală și pe zi.

Când se administrează Diacomit

Copilul dumneavoastră trebuie să ia acest medicament de două sau de trei ori pe zi, la intervale regulate, așa cum a indicat medicul pediatru: de exemplu dimineața, la prânz și înainte de culcare, pentru a acoperi perioada zilei și a nopții.

Ajustarea dozei

Creșterea dozelor trebuie să fie efectuată în mod progresiv, desfășurându-se timp de câteva săptămâni, în timp ce doza (dozele) celuilalt (celorlalte) medicament(e) antiepileptic(e) este (sunt) redusă(e) concomitent. Medicul curant al copilului dumneavoastră vă va informa cu privire la noua dozare pentru celălalt (celelalte) medicament(e) antiepileptic(e).

Dacă aveți impresia că efectul acestui medicament este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului. Doza va fi ajustată de medic în funcție de starea copilului dumneavoastră.

Vă rugăm să vă adresați medicului pediatru în eventualitatea apariției oricărei reacții adverse, deoarece poate fi necesar ca medicul să ajusteze doza acestui medicament și a celorlalte medicamente antiepileptice.

Există ușoare diferențe între capsulele și pulberea pentru suspensie orală de Diacomit. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă orice probleme la trecerea de la utilizarea de capsule la pulberea pentru suspensie orală sau viceversa, vă rugăm să vă informați medicul. În cazul trecerii de la capsule la formulările pentru plic, aceasta trebuie realizată sub supravegherea atentă a medicului.

În caz de vărsături în primele câteva minute de la administrare, se presupune că medicamentul nu s-a absorbit și trebuie administrată o nouă doză.

Cu toate acestea, situația este diferită dacă vărsăturile apar după mai mult de o oră de la luarea medicamentului, deoarece stiripentolul se absoarbe rapid.

În acest caz, se presupune că o parte semnificativă din doza administrată s-a absorbit în organism prin tractul digestiv. Prin urmare, nu este necesară administrarea unei doze noi sau ajustarea dozei următoare.

Cum să utilizați Diacomit pulbere pentru suspensie orală

Pulberea se amestecă într-un pahar cu apă și se administrează imediat după amestecare, în timpul mesei. Copilul dumneavoastră trebuie să ia Diacomit împreună cu alimente; Diacomit NU trebuie luat pe stomacul gol. Pentru alimentele și băuturile care trebuie evitate, vezi punctul „*Diacomit împreună cu alimente și băuturi*” de mai sus.

În cazul în care copilul dumneavoastră ia mai mult decât trebuie din Diacomit

Contactați medicul pediatru, dacă știți sau bănuți că acesta a luat mai mult decât trebuie din medicament.

În cazul în care copilul dumneavoastră uită să ia Diacomit

Este important pentru copilul dumneavoastră să ia acest medicament cu regularitate în fiecare zi, la aceeași oră. Dacă acesta uită să ia o doză, trebuie să o ia îndată ce vă aduceți aminte, dacă nu a sosit încă momentul pentru doza următoare. Dacă este deja timpul administrării dozei următoare va continua normal cu această doză. Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

În cazul în care copilul dumneavoastră încetează să ia Diacomit

Copilul dumneavoastră nu trebuie să înceteze să ia acest medicament decât la recomandarea medicului. Oprirea bruscă a tratamentului poate determina agravarea crizelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului pediatru sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de una din 10 persoane):

- pierderea poftei de mâncare, scădere în greutate (în special când se asociază cu medicamentul antiepileptic valproat de sodiu);
- insomnie (lipsă de somn), somnolență;

- ataxie (incapacitate de a coordona mișcările musculare), hipotonie (forță musculară scăzută), distonie (contractii musculare involuntare).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Concentrații crescute în sânge ale enzimelor hepatice, mai ales când se administrează asociat cu oricare dintre următoarele medicamente antiepileptice: carbamazepină și valproat de sodiu;
- agresivitate, iritabilitate, agitație, hiperexcitabilitate (starea de a fi neobișnuit de agitat);
- tulburări de somn (somm anormal);
- hiperkinezie (mișcări excesive);
- greață, vărsături;
- scădere a numărului unui anumit tip de globule albe din sânge.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- vedere dublă, când se administrează în asociere cu medicamentul antiepileptic carbamazepină;
- sensibilitate la lumină;
- erupție pe piele, alergii la nivelul pielii, urticarie (umflături roșii însoțite de mâncărime pe piele);
- fatigabilitate (oboseală).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- reducerea nivelului de trombocite din sânge;
- valori anormale la testul funcției hepatice.

Pentru a elimina aceste reacții adverse, este posibil ca medicul pediatru să modifice doza de Diacomit sau a unuia dintre celelalte medicamente prescrise pentru copilul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V***.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Diacomit

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Diacomit după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Diacomit 250 mg

- Substanța activă este stiripentol. Fiecare plic conține stiripentol 250 mg.
- Celelalte componente conținute în plic sunt: povidonă K29/32, amidonglicolat de sodiu (tip A), glucoză lichidă (pulverizată uscat), eritrozină (E127), dioxid de titan (E171), aspartam (E951), aromă tutti frutti (conține sorbitol), carmeloză sodică, hidroxietilceluloză.

Ce conține Diacomit 500 mg

- Substanța activă este stiripentol. Fiecare plic conține stiripentol 500 mg.
- Celelalte componente conținute în plic sunt: povidonă K29/32, amidonglicolat de sodiu (tip A), glucoză lichidă (pulverizată uscat), eritrozină (E127), dioxid de titan (E171), aspartam (E951), aromă tutti frutti (conține sorbitol), carmeloză sodică, hidroxietilceluloză.

Cum arată Diacomit 250 mg și conținutul ambalajului

Acest medicament este o pulbere de culoare roz deschis, furnizată în plicuri.

Cutii care conțin 30, 60 sau 90 de plicuri. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Cum arată Diacomit 500 mg și conținutul ambalajului

Acest medicament este o pulbere de culoare roz deschis, furnizată în plicuri.

Cutii care conțin 30, 60 sau 90 de plicuri. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Diacomit este disponibil și sub formă de capsule a 250 mg și 500 mg pentru administrare orală.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Biocodex,

7 avenue Gallieni – F-94250 Gentilly - Franța

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: webar@biocodex.fr

Fabricantul:

Biocodex,

1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Franța

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT/BE/BG/CY/DK/EE/EL/ES/FR/HU/IE/IS/IT/LT/LU/LV/MT/NL/PL/PT/SI/UK

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

Франция/ Francie/ Frankrig/ Frankreich/ Γαλλία/ France/ Francia/ Prantsusmaa/ Ranska/

Franciaország/ Frakkland/France/ Prancūzija/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Frankrike/ Francja/ Franța/

FrancúzskoТél/Tel/Тел/Τηλ/Sími: + 33 (0)1 41 24 30 00

e-mail: webar@biocodex.fr

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Praga 1

Republica Cehă

Tel.: +420-2-222 45 375

E-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Germania

Tel.: +49 (0)40 59101 525

E-mail: epi.info@desitin.de

NO

Biocodex AB
C/O Biocodex AS
Isafjordsgatan 36
164 40 Kista
Suedia
Tel.: +46 8 615 2760
E-mail: info@biocodex.no

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 8
02130 Espoo
Finlanda
Tel.: +358 9 329 59100
E-mail: info@biocodex.fi

RO

Desitin Pharma s.r.l
Sevastopol street, no 13-17
Diplomat Business Centre, office 102
Sector 1, 010991 București
România
Tel.: +4021-252-3481
E-mail: office@desitin.ro

SE

Biocodex AB
Isafjordsgatan 36
164 40 Kista
Suedia
Tel.: +46 8 615 2760
E-mail: info@biocodex.se

SK

Desitin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Slovakia
Tel.: +421-2-5556 38 10
E-mail: desitin@desitin.sk

Acest prospect a fost revizuit ultima dată la

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.